

加齢医学研究所年次要覧2003-2004

雑誌名	加齢医学研究所年次要覧
巻	2003-2004
発行年	2005-06-20
URL	http://hdl.handle.net/10097/54324

東北大学 加齢医学研究所 年次要覧

2003—2004

年次要覧正誤表

ページ	誤	正
まえがき 1行	本研究所は、 <u>1943年</u> に	本研究所は、 <u>1941年</u> に
まえがき 8行	後 <u>11</u> 年を経過	後 <u>12</u> 年を経過
P50,52,54,56,58,60,62,64のヘッダー部分（病態計測制御研究分野）	臓器病態 <u>計測</u> 部門	臓器病態 <u>研究</u> 部門
P65 2行（呼吸器再建研究分野）	的に <u>1925年</u> に抗酸菌病研究所	的に <u>1950年</u> に抗酸菌病研究所
P147 1行（神経機能情報研究分野）	当研究分野は平成 <u>6</u> 年に設置され、平成6年 <u>3</u> 月に	当研究分野は平成 <u>5</u> 年に設置され、平成6年 <u>1</u> 月に

東北大学
加齢医学研究所
年次要覧

2003— 2004

東北大学加齢医学研究所

ま え が き

所長 帯 刀 益 夫

本研究所は、1943年に「抗酸菌病研究所」として創設され、その後の時代の変遷に伴い、癌の制圧を目的とした研究へと比重が増し、わが国における主要な癌研究機関として発展してきました。そして、1993年には「加齢医学研究所」へと改組され、「遺伝子制御」、「分化発達医学」、「臓器病態」、「腫瘍制御」、「加齢脳神経」の5研究部門により、「加齢医学の学理と応用に関する研究」を推進して参りました。1998年には、外部評価が行われ、「抗酸菌病研究所から加齢医学研究所に改組してから5年間という短い期間に飛躍的に発展した」との評価をいただきました。本研究所はすでに改組後11年を経過してきていますが、21世紀の高齢化社会を迎えて、「難治療癌」、「痴呆等の脳・神経疾患」、「老化」など、本研究所が目的とする「加齢に伴う疾患の機構の解明と治療法の開発研究」はますます必要度を増しているといえます。また、「ヒトゲノムの解読」など生命科学研究の新しい進展に対応して、バイオインフォーマティクスや脳科学研究などへの取り組みも強化しつつ、基礎研究から臨床研究を含めて、社会へ大きく貢献できる創造性の高い研究にとりくみ、生命・医学系の中核的な附置研究所としてその役割を果たして行くことがより強く期待されています。さらに、法人化した国立大学においては、研究教育活動などについて、自己点検、評価を行い、研究成果等を社会へ還元し、情報発信してゆくことも大切となっています。当研究所では、1981年に第1号を発刊して以来、隔年毎に「年次要覧」を発刊しており、今回で9刊目となります。この年次要覧は、2003年-2004年の2年間にわたる加齢医学研究所の研究活動を研究分野毎にまとめて編集したのですが、本書が、本研究所の研究活動の資料として活用され、今後の当研究所の活動の発展に役立つことを期待するものであります。

「年次要覧」の刊行にあたり、皆様の一層のご理解とご支援をお願い申し上げます。

凡 例

この要覧には，加齢医学研究所における各研究分野
および附属施設の研究業績から，前回発行の年次要覧
(加齢医学研究所年次要覧，2003 年 5 月) に収録した
以降のものを一覧の形でまとめている。ただし，前回
in press として掲載されたものについては，引用を可
能にする目的で，改めて収録した。

2005 年 6 月

編集

加齢医学研究所出版委員会

目 次

まえがき

所 長 帯 刀 益 夫

凡 例

研究活動の概要

研究部門

遺伝子制御研究部門

遺 伝 子 機 能 研 究 分 野	1
遺 伝 子 情 報 研 究 分 野	7
免疫遺伝子制御研究分野	13

分化・発達医学研究部門

分 子 発 生 研 究 分 野	19
発 達 病 態 研 究 分 野	25
遺 伝 子 導 入 研 究 分 野	35

臓器病態研究部門

病態臓器構築研究分野	43
病態計測制御研究分野	49
呼吸器再建研究分野	65

腫瘍制御研究部門

腫 瘍 循 環 研 究 分 野	83
呼吸器腫瘍研究分野	89
癌化学療法研究分野	117

加齢脳・神経研究部門

分 子 神 經 研 究 分 野	127
機能画像医学研究分野	133
神経機能情報研究分野	147

臨床医工学寄附研究部門

附属施設

医用細胞資源センター	157
ゲノムリサーチセンター	163

研究活動の概要

遺伝子機能研究分野

担当教授 安 井 明

1. 研究分野紹介

当研究分野は昭和 42 年に設置された癌化学療法部門を継承したもので、平成 5 年に渡辺民朗教授が研究所改組により名称変更になった遺伝子機能研究分野教授となり、平成 8 年から安井が引き継ぎ現在に至っている。当研究室ではゲノム不安定性の制御情報ネットワークを解明し、ゲノムの疾患の診断、治療、予防に貢献することを目標にしている。具体的には、ゲノムの損傷にヒト細胞中で応答し機能する蛋白質やその複合体の解析を通して、発癌、老化、遺伝病、神経疾患などの原因となる遺伝子や蛋白質の同定と機能の解明を行い、これらの情報をゲノム疾患の診断、治療、予防に役立てる研究である。現在の研究スタッフは安井明（教授）、高尾雅（講師）、中嶋敏（助手）、橋口一成（研究所非常勤研究員）、菅野新一郎（企業派遣共同研究員）、奈良健一郎（研究員）、蘭利（学振特別研究員）であり、医学研究科と生命科学科の学生と院生が計 6 名と研究補佐員 3 名の総勢 16 名からなる研究室である。

現在の主な研究

ヒト細胞でのゲノム不安定性の制御情報ネットワークを解明し、加齢に伴うゲノム変化が原因となる種々の疾患の診断、治療、予防に貢献することを目標に、“*in situ & single cell analysis, local damage response, functional proteome, bioinformatics*” をキーワードに、実際のヒト細胞での種々の損傷に集積する蛋白質とその複合体（機能的プロテオーム）の同定と機能の解析を行っている。当研究室がとりわけ現在集中して研究している対象は；

1) DNA 単鎖切断に対するヒト細胞の応答・修復機構とその破綻の病態の解明；活性酸素で生じる最も頻度の高い損傷は DNA の単鎖切断であり、複製を経て二重鎖切断をもたらすゲノム不安定性の主な原因になると考えられているがこれまであまり研究は進んでいなかった。我々は最近 *in situ* 解析法を導入して細胞応答の分子機構を解明しつつある。今後は DNA 単鎖切断に伴う細胞応答の全過程の解明とその欠損の病態を明らかにする。

2) DNA 損傷に伴いダイナミックに変動するクロマチンや修飾因子を同定し、それらの機能と欠損の影響を明らかにする。

3) 種々の損傷が複製フォークに到達したときの細胞の応答を解明する。

4) 損傷応答の蛋白質とその機能的プロテオームの網羅的同定をし、ゲノム不安定性を制御する新し

い因子を同定する。

2. 研究報告

1) 著書

和文

1. 安井 明 (分担執筆): 分子生物学 田沼靖一編 丸善株式会社, 東京, 2003 年
2. 安井 明 (分担執筆): 広川蛋白質化学 酵素 4.4 リアーゼ 泉井 桂編 広川書店, 東京, 2003 年

2) 原著論文

英文

1. Okano S, Lan L, Tomkinson AE, and Yasui A. Translocation of XRCC1 and DNA ligase IIIa from centrosomes to chromosomes in response to DNA damage in mitotic human cells. *Nucleic Acids Res.* **33**, 422-429, 2005.
2. Moser J, Volker M, Kool H, Alekseev S, Vrieling H, Yasui A, van Zeeland AA, and Mullender LH. The UV-damaged DNA binding protein mediates efficient targeting of the nucleotide excision repair complex to UV-induced photo lesions. *DNA Repair*, **4**, 571-582, 2005.
3. Wilson TM, Vaisman A, Martomo SA, Sullivan P, Lan L, Hanaoka F, Yasui A, Woodgate R, and Gearhart PJ. MSH2-MSH6 stimulates DNA polymerase h, suggesting a role for A-T mutation in immunoglobulin genes. *J. Exp. Med.* **201**, 637-645, 2005.
4. Jans J, Schul W, Sert Y-G, Rijksen Y, Rebel H, Eker APM, Nakajima S, van Steeg H, de Gruij FR, Yasui A, Hoeijmakers JHJ, van der Horst GTJ. Powerful skin cancer protection by a CPD-photolyase transgene. *Curr. Biology*, **15**, 1-20, 2005.
5. Zhang QM, Yonekura S, Takao M, Yasui A, Sugiyama H, and Yonei S. DNA glycosylase activities for thymine residues oxidized in the methyl group are functions of the hNEIL1 and hNTH1 enzymes in human cells. *DNA Repair*, **4**, 71-79, 2005.
6. Nakajima S, Lan Li, Kanno S, Takao M, Yamamoto K, Eker APM, and Yasui A. UV-induced DNA damage and tolerance for survival of nucleotide excision repair-deficient human cells. *J. Biol. Chem.* **279**, 46674-46677, 2004.
7. Lan L, Nakajima S, Oohata Y, Takao M, Okano S, Masutani M, Wilson SH, and Yasui A. In situ analysis of repair processes for oxidative DNA damage in mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 13738-13743, 2004.
8. Lan L, Hayashi T, Rokshana M. R, Nakajima S, Kanno S, Takao M, Matsunaga T, Yoshino M, Ichikawa M, te Riele H, Tsuchiya S, Tanaka K, and Yasui A. Functional and physical Interactions between ERCC1 and MSH2 complexes for resistance to cis-diamminedichloroplatinum(II) in

- mammalian cells. *DNA Repair* **3**, 135-143, 2004.
9. Fitch ME, Nakajima S, Yasui A, and Ford JM. In vivo recruitment of XPC to UV-induced cyclobutane pyrimidine dimers by the DDB2 gene product. *J. Biol. Chem.* **278**, 46906-46910, 2003
 10. Okano S, Lan L, Caldecot K, Mori T, and Yasui A. Spatial and temporal assembly of the proteins involved in repair of single-strand breaks in human cells. *Mol. Cell. Biol.* **23**, 3974-3981, 2003.
 11. Takahashi H, Umeda N, Tsutumi Y, Fukumura R, Ohkaze H, Sujino M, van der Horst, G, Yasui A, Inoue ST, Fujimori A, Ohhata T, Araki R, and Abe M. Mouse dexamethasone-induced RAS protein 1 gene is expressed in a circadian rhythmic manner in the suprachiasmatic nucleus. *Mol. Brain Res.* **110**, 1-6, 2003.

3) 総説

英文

1. Friedberg E, Hanaoka F, Tanaka K, Wilson SH and Yasui A. Report on the first US-Japan DNA Repair Meeting. Sendai, Japan, *DNA Repair*, **2**, 639-652, 2003.

和文

1. 安井 明, 菅野新一郎, 高尾 雅: DNA 損傷・修復と老化, 日本老年医学会雑誌, **40**, 593-595 (2003).

3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

1) 特別講演, シンポジウム, ワークショップ

1. Analysis of damage responses by foreign repair proteins in mammals. Yasui A. Gordon Research Conference on Genetic Toxicology, Aug. 10-15, 2003, Oxford, UK.
2. Oxidative DNA damage responses in human cells, Yasui A. 2nd Genome Maintenance Meeting: Transformation and DNA Repair. Sept. 6-9, 2003, Oslo, Norway.
3. Cryptochromes in mammals, Yasui A. The International Photobiology Meeting, Oct. 2-6, 2003. Marburg, Germany.
4. Functional analysis of repair enzymes for oxidative DNA damage in mammalian cells. Yasui A. International Workshop on Radiation Risk and its Origin at Molecular and Cellular Level, Feb. 6-7, 2003, Tokai, Ibaraki, Japan.
5. Assembly of proteins and repair process at oxidative DNA damage in mammalian cells. Yasui A. The 4th International 3R Symposium, November 9-13, 2003, Awajishima Yumebutai.
6. Cellular responses to oxidative DNA damage in human cells. Lan L, Okano S, Nakajima S, and Yasui A. Second Japan-US DNA Repair Meeting, June 4-8, 2004, Honolulu, Hawaii.
7. *In situ* analysis of oxidative DNA damage responses in mammalian cells. Yasui A. The 53rd Fijiwara International Seminar, New Challenges in Research on ADP-ribose Metabolism. July 26-

29, 2004, Tomakomai.

8. *In vivo* dynamics of cellular responses to oxidative DNA damage in mammalian cells. Yasui A. ASM meeting: Conference on DNA repair and Mutagenesis, November 14-20, 2004, Bermuda.
9. *In situ* analysis of oxidative DNA damage repair in human cells. Yasui A. International Symposium "Genome Maintenance and DNA Repair Network" January 26, 2005, Kyoto.
10. Dynamic Responses to Single-Strand Breaks in Human Cells. Lan L, Okano S, Nakajima S, and Yasui A. Keystone Symposia; Genome Instability and Repair, March 15-20, 2005, Taos, New Mexico.

2) 一般演題

1. *In situ* and real time analysis of repair pathways for base damage and single-strand breaks in mammalian cells. Lan L, Nakajima S, Okano S, Wilson SH, and Yasui A. ASM meeting: Conference on DNA repair and Mutagenesis, November 14-20, 2004, Bermuda (Poster presentation).
2. UV-induced DNA damage and tolerance for survival of nucleotide excision repair-deficient in human cells. Nakajima S, Lan L, and Yasui A. ASM meeting: Conference on DNA repair and Mutagenesis, November 14-20, 2004, Bermuda (Poster presentation).
3. Effects of XPG mutagenesis on endonuclease function do not correlate with effects on reporter gene expression from a UV-damaged plasmid. Kamiuchi S, Sarker AH, Tsutakawa SE, Ison M, Kwob EE, Ng CY, Cooper BA, Campean E, Yasui A, and Cooper PK. ASM meeting: Conference on DNA repair and Mutagenesis, November 14-20, 2004, Bermuda (Poster presentation).
4. The UV-damaged DNA binding protein mediates efficient targeting of the nucleotide excision repair complex to UV-induced photolesions. Van Zeeland A, Moser J, Volker M, Kool H, Aleksev S, Vrieling H, Yasui A, and Mullender L. ASM meeting: Conference on DNA repair and Mutagenesis, November 14-20, 2004, Bermuda (Poster presentation).
5. Overexpression of hOGG1 protein enhanced the sensitivity to killing by gamma-rays in HeLa cells. Takatori K, Zhang Q, Chang P, Tachibana A, Takao M, Kobayashi K, Yasui A, and Yonei S. ASM meeting: Conference on DNA repair and Mutagenesis, November 14-20, 2004, Bermuda (Poster presentation).
6. *In situ* analysis of oxidative DNA damage repair in human cells: Central roles of XRCC1 in the responses of human cells to single-strand breaks. Lan L, Nakajima S, Okano S, and Yasui A. International Symposium on Genomic Maintenance and DNA Repair Network, January 26, 2005, Kyoto (Poster presentation).

4. 国内学会での発表

1) 特別講演, シンポジウム, ワークショップ

1. 安井 明: 活性酸素による DNA 損傷の修復機構とその意義. 2004 年 7 月 18 日, 第 4 回光老化研究会. 三宮. 特別講演.
2. 安井 明: 太陽紫外線による DNA 損傷と生物進化: 光回復酵素と UVDE による *in situ* 修復解析. 2005 年 3 月 11 日, 太陽紫外線防御研究委員会 第 15 回シンポジウム. 弘前. 特別講演.
3. 安井 明: 塩基損傷と単鎖切断の細胞応答. 2003 年 9 月 26 日, 第 62 回日本癌学会総会. シンポジウム「DNA ダメージレスポンスの分子機構」. 名古屋.
4. 安井 明, 蘭 利, 中嶋 敏: 活性酸素による DNA 損傷応答の *in situ* 解析. 2004 年 12 月 9 日, 第 27 回日本分子生物学会年会. ワークショップ「細胞はどのように DNA 損傷に応答するか」. 神戸.
5. 安井 明: 活性酸素による塩基損傷を修復する新しいマウス DNA グリコシラーゼ. 2003 年 2 月 24~26 日, ワークショップ「DNA Repair, Recombination and Mutagenesis」

5. 学会主催など

1. Second Japan-US DNA Repair Meeting, June 4-8, 2004, Honolulu, Hawaii.

6. その他

特許出願

1. 安井 明. UVDE の発現による相同組換え頻度の向上. 平成 15 年 3 月 14 日出願. 出願番号: 特願 2003-067262

受賞

1. 蘭 利. 東北大学魯迅記念奨励賞. 平成 16 年 9 月 25 日.
2. 蘭 利. 東北大学総長賞. 平成 17 年 3 月 25 日.
3. 蘭 利. Takahashi Memorial Award. 平成 17 年 3 月 25 日.

遺伝子情報研究分野

担当教授 田 村 眞 理

1. 研究分野紹介

教 授：田村 眞理

助教授：平賀 章

助 手：小林 孝安

当研究分野の前身である抗酸菌病研究所生化学研究部門は昭和 19 年に設置された。約 50 年の歴史を経た後、平成 5 年の研究所の改組に伴い、名称が遺伝子情報研究分野となり現在に至っている。

当研究分野では、細胞のストレス応答や分化に関わる細胞内シグナル伝達の制御機構の解明を目的に、生化学、分子細胞生物学および発生工学的手法を用いて研究を進めている。具体的には下記のプロジェクトが進行中である。

1. ストレス応答シグナル伝達路の機能と制御機構

ストレス応答シグナル伝達路（SAPK システム）は生体防御機構、初期発生や細胞分化において重要な役割を果たす多機能シグナル伝達路である。SAPK システムは MKKK, MKK 及び MAPK（JNK 及び p38）による三段階の連続したリン酸化反応を基本骨格としており、活性化された MAPK が核内タンパク質のリン酸化を介して転写制御を行い、多様な細胞応答を引き起こすことが知られている。当研究室では、SAPK システムの時間的・空間的な制御機構や MAPK の核外での機能の解明を目的に研究を進めてきた。これまでに、プロテインホスファターゼ 2C ファミリーの複数のメンバーが SAPK システムの制御因子としての役割を果たすこと及び BMP の細胞膜受容体である BMPRII が、SAPK システムの足場タンパク質としての役割をも担うことを見出し、それらの作用機構について詳細な解析を進めている。

2. マウス多能性 P19 細胞分化誘導のシグナル伝達路

マウス P19 胚性腫瘍細胞は、発生初期の胚盤胞内部細胞塊に類似した性質を持つ多能性細胞で、培養条件の違いによって三胚葉のいずれにも分化誘導が可能である。細胞の分化においては、分化誘導刺激による第一波の細胞内シグナル伝達路の活性化及び遺伝子発現の制御に引き続き、その下流において

も、シグナル伝達-遺伝子発現という基本的なプロセスが繰り返されることにより時間軸が形成されるものと考えられる。我々は、P19細胞がレチノイン酸の濃度の違いによって、神経外胚葉と原始内胚葉に分別的に分化するシステムを利用して、それぞれの分化誘導に必須のシグナル伝達路の解明を進めた結果、両方向の分化に共通のシグナル伝達路として MKK4-JNK シグナル伝達路を、また、原始内胚葉への分化に特異的なシグナル伝達路として SKAP55R を介する伝達路を同定した。

3. 微小管高親和性蛋白質ホスファターゼの調節機構

微小管は細胞内の骨格構造を形成するとともに、細胞内小器官や小胞の輸送など多様な機能の調節に関与する。微小管蛋白質のリン酸化は、従って、従来解析されてきたその重合構造の調節ばかりでなく、細胞内機能の制御にも密接に関与すると考えられる。蛋白質ホスファターゼ 1 型の、微小管に高親和性を有する分子型は、微小管蛋白質リン酸化状態の制御において特有の役割を果たす可能性が高い。その役割を明らかにするべく、これまでこの分子型の制御分子を調べ、チュブリンとクラスリン軽鎖とを同定した。現在、この 1 型蛋白質ホスファターゼの微小管への高親和性結合の機構とチュブリンとクラスリン軽鎖などによる調節の機構の 2 点についての解明を進めている。

2. 研究報告

1) 著書

1. Tamura S, Li MG, Komaki K, Sasaki M, Kobayashi T. Roles of mammalian protein phosphatase 2C family members in the regulation of cellular functions. in Topics in Current Genetics : Protein Phosphatases, eds. Arino J, Alexander D.R. (Springer-Verlag, Heidelberg) 2004, pp. 91-105.

2) 英文論文

1. Akiyama S, Yonezawa T, Kudo TA, Li MG, Wang H, Ito M, Yoshioka K, Ninomiya-Tsuji J, Matsumoto K, Kanamaru R, Tamura S, Kobayashi T. Activation mechanism of c-Jun amino-terminal kinase in the course of neural differentiation of P19 embryonic carcinoma cells. *J. Biol. Chem.* **279** (2004) 36616-36620.
2. Yoshizaki T, Maegawa H, Egawa K, Ugi S, Nishio Y, Imamura T, Kobayashi T, Tamura S, Olefsky J, M, Kashiwagi A. Protein phosphatase 2C α as a positive regulator of insulin sensitivity through direct activation of phosphatidylinositol 3-kinase in 3T3-L1 adipocytes. *J. Biol. Chem.* **279** (2004) 22715-22726.
3. Yamamoto T, Yamato E, Tashiro F, Sato T, Noso S, Ikegami H, Tamura S, Yanagawa Y, Miyazaki JI. Development of autoimmune diabetes in glutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) knockout

NOD mice. *Diabetologia*. **47** (2004) 221-224.

4. Li MG, Katsura K, Nomiyama H, Komaki K, Ninomiya-Tsuji J, Matsumoto K, Kobayashi T, Tamura S. Regulation of the interleukin-1-induced signaling pathways by a novel member of the protein phosphatase 2C family (PP2C ϵ). *J. Biol. Chem.* **278** (2003) 12013-12021.
5. Kudo T, Sakamoto Y, Tamura S, Kobayashi T. Activation mechanism of c-Jun amino-terminal kinase in the course of endodermal differentiation of P19 embryonic carcinoma cells. *FEBS Lett.* **539** (2003) 29-33.
6. Kashiwaba M, Katsura K, Ohnishi M, Sasaki M, Tanaka H, Nishimune Y, Kobayashi T, Tamura S. A novel protein phosphatase 2C family member (PP2C ζ) is able to associate with ubiquitin conjugating enzyme 9. *FEBS Lett.* **538** (2003) 197-202.
7. Komaki K, Katsura K, Ohnishi M, Guang Li M, Sasaki M, Watanabe M, Kobayashi T, Tamura S. Molecular cloning of PP2C η , a novel member of the protein phosphatase 2C family. *Biochim. Biophys. Acta* **1630** (2003) 130-137.
8. Kobayashi T, Ebihara S, Ishii K, Kobayashi T, Nishijima M, Endo S, Takaku A, Sakagami H, Kondo H, Tashiro F, Miyazaki J, Obata K, Tamura S, Yanagawa Y. Structural and functional characterization of mouse glutamate decarboxylase 67 gene promoter. *Biochim. Biophys. Acta* **1628** (2003) 156-68.

3) 和文論文

1. 坂本義之, 吉原秀一, 佐々木睦男, 小林孝安, 田村眞理. マイクロアレイを用いた P19 胚性腫瘍細胞の神経分化および原始内胚葉分化に伴う発現遺伝子の解析. 弘前医学, 54: 117-135, 2003.
2. 田村眞理, 佐々木雅人, 工藤忠明, 齋藤淳一, 鳥海晋之介, 栗野健二郎, 小林孝安. 哺乳動物細胞プロテインホスファターゼ 2C ファミリーメンバーによる細胞機能の調節. 化学と生物, 印刷中.

3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

1) シンポジウム

1. Sasaki M, Li MG, Toriumi S, Saito J, Kobayashi T and Tamura S.: Elucidation of physiological function of protein phosphatase 2C β using gene targetting technique. 6th International Conference on Protein Phosphatases, Okayama, February, 2004.

4. 国内学会での発表

1) シンポジウム・ワークショップ

1. 小林孝安：プロテインホスファターゼによる SAPK 情報伝達経路の制御，第 34 回東北大学加齢医学研究所シンポジウム，仙台，2005. 2.
2. 田村真理：ストレス応答シグナル伝達路の制御機構，第 33 回東北大学加齢医学研究所シンポジウム，仙台，2005. 1.
3. 工藤忠明，小林孝安，一條秀憲，宮園浩平，田村真理：BMP レセプター II による JNK シグナル伝達経路の空間的制御，第 63 回日本日本癌学会総会ワークショップ，福岡，2004. 9.
4. 田村真理，工藤忠明，李明光，佐々木雅人，小林孝安：多機能バイオシグナリングモジュールとしてのストレス応答シグナル伝達路の制御機構，第 1 回東北大学バイオサイエンスシンポジウム，仙台，2004. 5.

2) 一般演題

1. 齋藤淳一，鳥海晋之介，佐々木雅人，栗野健二郎，草野理恵，一條秀憲，佐々木啓一，田村真理，小林孝安：PP2C ϵ による ASK1 シグナル伝達経路の制御機構，第 27 回日本分子生物学会，神戸，2004. 12.
2. 鳥海晋之介，齋藤淳一，佐々木雅人，栗野健二郎，齋藤聡子，金子裕史，島内英俊，小林孝安，田村真理：プロテインホスファターゼ 2C δ (PP2C δ) による SAPK シグナル伝達路の制御機構，第 27 回日本分子生物学会，神戸，2004. 12.
3. 工藤忠明，小林孝安，李明光，伊藤道彦，善岡克次，一條秀憲，宮園浩平，田村真理：Spatial regulation of the JNK signaling pathway by bone morphogenetic protein receptor II. 第 27 回日本分子生物学会，神戸，2004. 12.
4. 栗野健二郎，小林孝安，佐々木雅人，齋藤淳一，鳥海晋之介，越後成志，田村真理：多重シグナル伝達経路によるプロテインホスファターゼ PP2C ζ のリン酸化の制御，第 77 回日本生化学会大会，横浜，2004. 10.
5. 工藤忠明，小林孝安，田村真理：BMP レセプター II による JNK シグナル伝達経路の空間的制御，第 1 回東北大学バイオサイエンスシンポジウム，仙台，2004. 5.
6. 佐々木雅人，大西素子，田代 文，丹羽仁史，宮崎純一，小林孝安，田村真理：新規 PP2C β 欠損マウス及び PP2C β ノックダウン ES 細胞の解析，第 26 回日本分子生物学会，神戸，2003. 12.
7. 李明光，鳥海晋之介，齋藤淳一，小林孝安，田村真理：Regulation of the interleukin-1-induced signaling pathways by a novel member of protein phosphatase 2C family (PP2C ϵ)，第 76 回日本生化学会大会，横浜，2003. 10.
8. 寺本さやか，根岸文子，櫻井拓也，山田俊幸，玉置（橋本）知子，田村真理，及川恒之：P19 細胞の神経系分化は細胞塊形成またはレチノイン酸処理のみで起こるのか？，第 62 回日本日本癌学会総会，名古屋，2003. 9.

9. 小林孝安, 田村眞理: P19 胚性腫瘍細胞の神経分化誘導の制御機構. 第 62 回日本日本癌学会総会, 名古屋, 2003. 9.

免疫遺伝子制御研究分野

担当教授 佐竹正延

1. 研究分野紹介

分野を構成するスタッフは佐竹正延（教授，平成5年8月より），渡邊利雄（助教授，平成8年4月より）及び河府和義（助手，平成14年12月より）の計3名である。田邊賢司は非常勤研究員として平成17年3月まで勤務した。また当分野で指導を受けた大学院生の夏目和歌，阿部奈津美の2名が，東北大学博士（それぞれ医学，生命科学）の学位を授与された。同様に本地直美，内納隆治，昆俊亮，尾形威明，中里愛美，若生武の6名が東北大学修士（生命科学）の称号を授与された。

現在の主な研究

我々は発がん・発生・細胞分化といった現代医学・生命科学における重要な問題を，遺伝子発現制御機構の観点から解明することを目標に，研究を進めている。なぜ遺伝子発現制御が重要であるかは，細胞内の情報の流れを見れば理解が容易である。即ちリガンドもしくは細胞間相互作用により，細胞膜上のレセプターに受容されたシグナルは，細胞質のシグナル伝達系を介して最終的には核内に到達する。核内のシグナルの受けとめ手は，転写調節因子であり，それが標的遺伝子の発現を調節することにより，細胞の表現型が規定されるわけである。個体発生では各種の組織・器官が形成され，細胞分化においては幹細胞が自己複製しかつ分化・増殖するが，これらの過程は遺伝子発現の正確なオンとオフにより制御されている。一方細胞がん化は遺伝子発現制御機構の乱れによって，細胞が無限の増殖能を獲得することと捉えることができる。即ち全ての問題の根幹に，転写因子による遺伝子発現機構関わっている。現在行なっているプロジェクトとして，以下が挙げられる。

1. Tリンパ球の増殖・分化・機能を担う転写因子
2. ヒト白血病の発症に関わる，核内オンコジン産物，及び白血病細胞の細胞骨格動態
3. 細胞内小胞輸送とGAP遺伝子群
4. 精細胞分化と精巣腫瘍
5. ホヤ・サル・ヒトの比較ゲノム・インフォマティクス

また解析手段としては，通常の遺伝子操作・蛋白質化学・微細形態学の技術のみならず，改変を施した遺伝子の細胞・動物個体への導入により，発生・細胞分化・がん化を積極的に制御する技術をも援用している。以上のように我々の研究室では，核酸・蛋白質・形態学・発生学の殆どあらゆる実験技術を

駆使しているのが特徴である。

2. 研究報告

1) 英文論文

1. Terajima, D., Shida, K., Takada, N., Kasuya, A., Rokhsar, D., Satoh, N., Satake, M. and Wang, H-G. Identification of candidate genes encoding the core components of the cell death machinery in the *Ciona intestinalis* genome. *Cell Death Different.* **10** : 749-753, 2003.
2. Shida, K., Terajima, D., Uchino, R., Ikawa, S., Ikeda, M., Asano, K., Watanabe, T., Azumi, K., Nonaka, M., Satou, Y., Satoh, N., Satake, M., Kawazoe, Y. and Kasuya, A. Hemocytes of *Ciona intestinalis* express multiple genes involved in innate immune host defense. *Biochem. Biophys. Res. Com.* **302** : 207-218, 2003.
3. Komine, O., Hayashi, K., Natsume, W., Watanabe, T., Seki, Y., Seki, N., Yagi, R., Sukzuki, W., Tamauchi, H., Hozumi, K., Habu, S., Kubo, M. and Satake, M. The Runx1 transcription factor inhibits the differentiation of naive CD4⁺ T cells into the Th2 lineage by repressing GATA3 expression. *J. Exp. Med.* **198** : 51-61, 2003.
4. Sato, T., Ito, R., Nunomura, S., Ohno, S., Hayashi, K., Satake, M. and Habu, S. Requirement of transcription factor AML1 in proliferation of developing thymocytes. *Immunol. Lett.* **89** : 39-46, 2003.
5. Azumi, K., De Santis, R., De Tomaso, A., Rigoutsos, I., Yoshizaki, F., Pinto, M., Marino, R., Shida, K., Ikeda, M., Ikeda, M., Arai, M., Inoue, Y., Shimizu, T., Satoh, N., S. Rokhsar, D., Du Pasquier, L., Kasahara, M., Satake, M. and Nonaka, M. Genomic analysis of immunity in a urochordate and the emergence of the vertebrate immune system : waiting for Godot. *Immunogenet.* **55** : 570-581, 2003.
6. Ehlers, M., Laule-Kilian, K., Petter, M., Aldrian, C.J., Gruter, B., Wurch, A., Yoshida, N., Watanabe, T., Satake, M. and Steimle, V. Morpholino antisense oligonucleotide-mediated gene knockdown during thymocyte development reveals role for Runx3 transcription factor in CD4 silencing during development of CD4⁺/CD8⁺ thymocytes. *J. Immunol.* **171** : 3594-3604, 2003.
7. Terajima, D., Yamada, S., Uchino, R., Ikawa, S., Ikeda, M., Shida, K., Arai, Y., Wang, H-G., Satoh, N. and Satake, M. Identification and sequence of seventy-nine new transcripts expressed in hemocytes of *Ciona intestinalis*, three of which are possibly involved in characteristic cell-cell communication. *DNA Res.* **10** : 203-212, 2003.
8. Takahashi, T., Takahashi, K., John, P.ST., Fleming, P.A., Tomemori, T., Watanabe, T., Abrahamson, D.R., Drake, C.J., Shirasawa, T. and Daniel, T.O. A mutant receptor tyrosine phosphatase CD148 causes defects in vascular development. *Mol. Cell. Biol.* **23** : 1817-1831, 2003.
9. Ogawa, F., Adachi, S., Kohu, K., Shige, K. and Akiyama, T. Binding of the human homolog of

- the *Drosophila* discs large tumor suppressor protein to the mitochondrial ribosomal protein MRP-534. *Biochem. Biophys. Res. Com.* **300**: 789-792, 2003.
10. Okabe, T., Nakamura, T., Nishimura, Y.N., Kohu, K., Ohwada, S. Morishita, Y. and Akiyama, T. RICS, a novel GTPase-activating protein for Cdc42 and Rac1, is involved in the beta-catenin-N-cadherin and N-methyl-D-aspartate receptor signaling. *J. Biol. Chem.* **278**: 9920-9927, 2003.
11. Aliahmad, P., O'Flaherty, E., Han, P., Goularte, O.D., Wilkinson, B., Satake, M., Molkentin, J.D. and Kaye, J. TOX provides a link between calcineurin activation and CD8 lineage commitment. *J. Exp. Med.* **199**: 1089-1099, 2004.
12. Imai, Y., Kurokawa, M., Yamaguchi, Y., Izutsu, K., Nitta, E., Mitani, K., Satake, M., Noda, T., Ito, Y. and Hirai, H. The corepressor mSin3A regulates phosphorylation-induced activation, intranuclear location, and stability of AML1. *Mol. Cell. Biol.* **24**: 1033-1043, 2004.
13. Arai, M., Mitsuke, H., Ikeda, M., Xia, J.-X., Kikuchi, T., Satake, M. and Shimizu, T. ConPred II: a consensus prediction method for obtaining transmembrane topology models with high reliability. *Nucl. Acids Res.* **32**: W390-W393, 2004.
14. Arai, M., Okumura, K., Satake, M. and Shimizu, T. Proteome-wide functional classification and identification of prokaryotic transmembrane proteins by transmembrane topology similarity comparison. *Protein Sci.* **13**: 2170-2183, 2004.
15. Yamada, S., Kohu, K., Ishii, T., Ishidoya, S., Hiramatsu, M., Kanto, S., Fukuzaki, A., Adachi, Y., Endoh, M., Moriya, T., Sasaki, H., Satake, M. and Arai, Y. Gene expression profiling identifies a set of transcripts that are up-regulated in human testicular seminoma. *DNA Res.* **11**: 335-344, 2004.
16. Wakoh, T., Ikeda, M., Uchino, R., Azumi, K., Nonaka, M., Kohara, Y., Metoki, H., Satou, Y., Satoh, N. and Satake, M. Identification of transcripts expressed preferentially in hemocytes of *Ciona intestinalis* that can be used as molecular markers. *DNA Res.* **11**: 345-352, 2004.
17. Kobayashi, Y., Misawa, K., Kobayashi, M., Takeda, M., Konno, M., Satake, M., Kawazoe, Y., Ohuchi, N. and Kasuya, A. Silica-coating of fluorescent polystyrene microspheres by a seeded polymerization technique and their photo-bleaching property. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* **242**: 47-52, 2004.
18. Kobayashi, Y., Misawa, K., Takeda, M., Kobayashi, M., Satake, M., Kawazoe, Y., Ohuchi, N., Kasuya, A. and Konno, M. Silica-coating of AgI semiconductor nanoparticles. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* **251**: 197-201, 2004.
19. Niizeki, O., Miyashita, H., Yamasaki, T., Akada, T., Abe, M., Yoshida, N., Watanabe, T., Yoshimatsu N. and Sato, Y. Angiogenesis-related mouse puromycin-insensitive leucyl-specific aminopeptidase is a molecular target of transcription factor PEBP2 in endothelial cells. *Arch. Biochem. Biophys.* **424**: 63-71, 2004.
20. Kakinuma, N., Sato, M., Yamada, T., Kohu, K., Nakajima, M., Akiyama, T., Ohwada, S. and Shibana, Y. Improved in-gel competitive reassociation technique can detect Epstein-Bar virus genome in gastric cancer. *J. Electrophoresis* **48**: 25-30, 2004.

21. Kakinuma, N., Kohu, K., Sato, M., Yamada, T., Nakajima, M., Akiyama, T., Ohwada, S. and Shibana, Y. Candidate regions of tumor suppressor gene by loss of heterozygosity analysis on chromosome 8p11.1-q13.3 in gastric cancer. *Cancer Lett.* **213**: 111-116, 2004.
22. Sekiya, T., Adachi, S., Kohu, K., Yamada, T., Higuchi, O., Furukawa, Y., Nakamura, Y., Nakamura, T., Tashiro, K., Kuhara, S., et al. Identification of BMP and activin membrane-bound inhibitor (BAMBI), an inhibitor of transforming growth factor-beta signaling, as a target of the beta-catenin pathway in colorectal tumor cells. *J. Biol. Chem.* **279**: 6840-6846, 2004.
23. Kakinuma, N., Kohu, K., Sato, M., Yamada, T., Nakajima, M., Akiyama, T., Ohwada, S. and Shibana, Y. Candidate regions of tumor suppressor locus on chromosome 9q31.1 in gastric cancer. *Int. J. Cancer* **109**: 71-75, 2004.
24. Iwatsuki, K., Tanaka, K., Kaneko, T., Kazama, R., Okamoto, S., Nakayama, Y., Ito, Y., Satake, M., Takahashi, S., Miyajima, A., Watanabe, T. and Hara, T. Runx1 promotes angiogenesis by down-regulation of insulin-like growth factor binding protein-3. *Oncogene* (in press)
25. Yoshida, N., Ogata, T., Tanabe, K., Songhua, L., Nakazato, M., Kohu, K., Takafuta, T., Shapiro, S., Ohota, Y., Satake, M. and Watanabe, T. Filamin A-bound PEBP2 β /CBF β is retained in the cytoplasm and prevented from functioning as a partner of the Runx1 transcription factor. *Mol. Cell. Biol.* (in press)
26. Kohu, K., Sato, T., Ohno, S., Hayashi, K., Uchino, R., Abe, N., Nakazato, M., Yoshida, N., Kikuchi, T., Iwakura, Y., Inoue, Y., Watanabe, T., Habu, S. and Satake, M. Over-expression of the Runx3 transcription factor increases the proportion of mature thymocytes of the CD8 single positive lineage. *J. Immunol.* (in press)
27. Sato, T., Ohno, S., Hayashi, T., Sato, C., Kohu, K., Satake, M. and Habu, S. Dual functions of Runx proteins for re-activating CD8 and silencing CD4 at the commitment process into CD8 thymocytes. *Immunity* (in press)
28. Yoshizaki, F., Ikawa, S., Satake, M., Satoh, N. and Nonaka, M. Structure and the evolutionary implication of the triplicated complement factor B genes of a urochordate ascidian, *Ciona intestinalis*. *Immunogenetics* (in press)
29. Watanabe, T., Yoshida, N. and Satake, M. Biological implications; filamin A-bound PEBP2 β /CBF β retention in the cytoplasm. *Critical Rev. Eukaryotic Gene Expression* (in press)
30. Tanabe, K., Torii, T., Braesch-Andersen, S., Watanabe, T. and Satake, M. A novel GTPase-activating protein for ARF6 directly interacts with clathrin and regulates the clathrin-dependent endocytosis. *Mol. Biol. Cell* (in press)
31. Takada, N., Yamaguchi, H., Shida, K., Terajima, D., Satou, Y., Kasuya, A., Satoh, N., Satake, M. and Wang, H-G. The cell death machinery controlled by Bax and Bcl-XL is evolutionarily conserved in *Ciona intestinalis*. *Apoptosis* (in press)
32. Kakinuma, N., Sato, M., Yamada, T., Kohu, K., Nakajima, M., Akiyama, T., Ohwada, S. and Shibana, Y. Cloning of novel LERGU mRNAs in GPR30 3' untranslated region and detection of 2 bp-deletion polymorphism in gastric cancer. *Cancer Sci.* (in press)

33. Shimomura, A., Kohu, K., Akiyama, T. and Senda, T. Subcellular localization of the tumor suppressor protein APC in developing cultured neurons. *Neurosci. Lett.* (in press)

2) 和文論文

1. 渡邊利雄, 高橋孝宗: CD148 の欠損が引き起こす血管網形成異常: 大腸癌感受性遺伝子(癌抑制遺伝子)と血管網形成の関係. 細胞工学 **23**: 541-545, 2004.
2. 渡邊利雄: 受容体型チロシンホスファターゼ CD148 の欠損が引き起こす血管網形成異常: 大腸癌感受性遺伝子(癌抑制遺伝子)と血管網形成との関係. 加齢医学研究所雑誌 **55**: 7-21, 2004.

3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

1) 一般演題

1. Watanabe T. A role for c-Myb during haematopoietic development. Myb 2003 in Oxford University. Oxford, UK, April 7th, 2003.
2. Watanabe, T., Yoshida, N., Tanabe, K., Li, S., Nakazato, M., Kohu, K., Ohta, Y. and Satake, M. FilaminA-bound PEBP2 β /CBF β is retained in the cytoplasm and prevented from functioning as a partner of the Runx1 transcription factor. International RUNX-2004 Meeting. Jeju, Korea, July 15th, 2004.
3. Ogawa F, Kohu K, and Akiyama T. Role of disc1, a potential candidate gene product for schizophrenia, in the neurotransmitter systems. 12th World Congress on Psychiatric Genetics. Dublin, Ireland, October 9th-13th, 2004.

4. 国内学会での発表

1) シンポジウム

1. 渡邊利雄: A mutant receptor tyrosine phosphatase CD148 causes defects in vascular development. 日本生化学学会総会, 横浜, 2003 年 10 月 17 日.
2. 渡邊利雄: 培養細胞株の培養と初代組織培養の基礎. 平成 16 年度日本形成外科学会学術研修会, 東京, 2004 年 4 月 6 日.
3. 渡邊利雄: 転写因子 Runx1/AML1 と c-myb による造血幹細胞の発生制御. 第 1 回千葉遺伝子・再生医療研究会シンポジウム, 千葉, 2004 年 12 月 6 日.

2) 一般演題

1. Watanabe T: A mutant receptor tyrosine phosphatase CD148 causes defects in vascular develop-

- ment. The third Aso International Meeting (AIM). 2003.
2. 渡邊利雄, 佐竹正延: 細胞骨格制御因子 filaminA を介した AML1/Runx1 転写因子の新しい転写制御機構の解析. 第 62 回日本癌学会総会, 名古屋, 2003.
3. 河府和義, 渡邊利雄, 佐竹正延: センス・ミスセンスに過剰発現させた Runx3 転写因子は各々, 胸腺 CD8 シングルポジティブ細胞の, 正常・異常な分化を促進する. 第 13 回 Kyoto T Cell Conference, 京都, 2003.
4. 河府和義, 内納隆治, 渡邊利雄, 佐藤健人, 垣生園子, 佐竹正延: センス・ミスセンスに過剰発現させた Runx3 転写因子は各々, 胸腺 CD8 シンシングル・ポジティブ細胞の, 正常・異常な分子を促進する. 第 33 回日本免疫学会総会・学術集会, 福岡, 2003 年 12 月 8-10 日.
5. 吉田尚美, 李松花, 中里愛美, 太田安降, 佐竹正延, 渡邊利雄: Runx 転写因子のパートナー PEBP2 β 蛋白と細胞骨格蛋白フィラミン A の相互作用. 第 26 回日本分子生物学会年会, 神戸, 2003.
6. 山田成幸, 河府和義, 平松正義, 石戸谷滋人, 佐竹正延, 荒井陽一: 精巢セミノーマで高発現する新規遺伝子の同定. 第 62 回日本癌学会総会, 名古屋, 2003 年 9 月 25-27 日.
7. Tanabe, K., Torii, T. and Satake, M.: A novel GTPase-activating protein for Arf6 directly interacts with clathrin heavy chain: its possible role in the regulation of clathrin-dependent endocytosis. 第 57 回日本細胞生物学会大会, 大阪, 2004 年 5 月 26-28 日.
8. 河府和義, 内納隆治, 渡邊利雄, 佐藤健人, 垣生園子, 佐竹正延: Runx3 転写因子は胸腺 T 細胞の CD8 分化を正に制御する. 第 14 回 Kyoto T cell Conference, 京都, 2004 年 6 月 4-5 日.
9. 中里愛美, 河府和義, 鈴木大輔, 佐藤健人, 垣生園子, 佐竹正延, 渡邊利雄: Runx1 転写因子の 2 つのアイソフォームの過剰発現は, それぞれ異なった胸腺リンパ球分化の異常を引き起こす. 第 14 回 Kyoto T Cell Conference, 京都, 2004.
10. 渡邊利雄, 佐竹正延: 細胞骨格制御因子 filaminA と結合した PEBP2 β は細胞質に存在し AML1/Runx1 転写因子としての働きを抑制される. 第 63 回日本癌学会総会, 福岡, 2004.
11. 吉田尚美, 尾形威明, 田邊賢司, 李松花, 中里愛美, 河府和義, 太田安降, 佐竹正延, 渡邊利雄: 第 27 回日本分子生物学会年会, 神戸, 2004.
12. 河府和義, 内納隆治, 渡邊利雄, 佐藤健人, 垣生園子, 佐竹正延: Runx3 転写因子は胸腺 T 細胞の CD8 分化を正に制御する. 第 34 回日本免疫学会総会・学術集会, 札幌, 2004 年 12 月 1-3 日.

分子発生研究分野

担当教授 帯 刀 益 夫

1. 研究分野紹介

教 授：帯刀 益夫 薬博

助教授：井川俊太郎 理博

助 手：東海林 互 医博

当分野では、個体発生、組織機能分化、癌化、神経系ネットワーク形成などのプロセスで、細胞が自らの運命をどのように決定・変換するかメカニズムについて、遺伝子発現制御、細胞間相互作用を介して行われる細胞増殖分化の制御等に注目して研究し、これらの研究を通して、組織形成・再生、細胞移植、遺伝子治療等の医学的利用を図る。具体的テーマには以下のような研究テーマを行っている。

- (A) 多能性幹細胞の分化決定の遺伝子制御の研究
- (B) 組織機能保持細胞株の樹立と、in vitro での組織機能の再構築の研究
- (C) 新規がん抑制遺伝子 p51 の機能解析
- (D) 脊椎動物神経軸索ガイダンスの制御機構

2. 研究報告

1) 著書

1. 帯刀 益夫. 私が選んだ最近の注目する論文-造血細胞の分化の研究. Die Nische: 7月, 2003.
2. 井川俊太郎. p53 ファミリーの機能 (特集 シグナル伝達の基礎と臨床応用 秋山 徹 企画). 現代医療 35 (12) (現代医療社): 2851-2857, 2003.
3. 井川俊太郎. 突然変異体の作製法 (実験医学別冊 新遺伝子工学ハンドブック 改訂第4版 村松正実, 山本 雅 編). (羊土社): 82-88, 10月, 2003.
4. 井川俊太郎. 癌抑制遺伝子 p53 (シグナル伝達研究 2003 編修 秋山 徹/宮園浩平). 実験医学 (羊土社): 154-162, 2003.
5. 帯刀 益夫. 齧歯類生体機能保持細胞株の不死化とその利用. 細胞 36(11): 17-21, 2004.
6. 井川俊太郎. p53 ファミリーシグナル伝達経路が司るの細胞応答制御機構 (特集「疾患発症のシグナル伝達」企画 秋山 徹). 実験医学 (羊土社). 23(3): 345-352, 2004.
7. 井川俊太郎. cDNA クローニング法の正しい選択術. バイオベンチャー (羊土社). 4(5): 28-33,

2004.

2) 英文論文

1. Mori K, Furusawa T, Okubo T, Inoue T, Ikawa S, Yanai N, Mori KJ, Obinata M. Genome Structure and Differential Expression of Two Isoforms of a Novel PDZ-Containing Myosin (MysPDZ) (Myo18A). *J Biochem (Tokyo)*. **133** : 405-413, 2003.
2. Tabuchi Y, Arai Y, Shioya H, Kuribayashi R, Ishibashi K, Sugiyama N, Obinata M, Takeguchi N, Asano S. New gastric epithelial cell lines from mice transgenic for temperature-sensitive simian virus 40 large T antigen show distinct types of cell differentiation. *Digestion*. **67** : 71-81, 2003.
3. Tabuchi Y, Takahashi R, Ueda M, Obinata M. Development of a Conditionally Immortalized Testicular Sertoli Cell Line RTS3-3 from Adult Transgenic Rats Harboring Temperature-Sensitive Simian Virus 40 Large T-antigen Gene. *Cell Struct Funct*. **28** : 87-95, 2003.
4. Sasaki A, Hata K, Suzuki S, Sawada M, Wada T, Yamaguchi K, Obinata M, Tatenio H, Suzuki Y, Miyagi T. Overexpression of plasma membrane-associated sialidase attenuates insulin signaling in transgenic mice. *J Biol Chem*. **278** : 27896-27902, 2003.
5. Salincarnboriboon R, Yoshitake H, Tsuji K, Obinata M, Amagasa T, Nifuji A, Noda M. Establishment of tendon-derived cell lines exhibiting pluripotent mesenchymal stem cell-like property. *Exp Cell Res*. **287** : 289-300, 2003.
6. Tomi M, Funaki T, Abukawa H, Katayama K, Kondo T, Ohtsuki S, Ueda M, Obinata M, Terasaki T, and Hosoya K-I. Expression and Regulation of L-Cystine Transporter, System Xc-, in the Newly Developed Rat Retinal Muller Cell Line (TR-MUL). *GLIA*. **43** : 208-217, 2003.
7. Kondo T, Hosoya K-I, Hori S, Tomi M, Ohtsuki S, Takanaga H, Nakashima E, Iizasa H, Asashima T, Ueda M, Obinata M, and Teasaki T. Establishment of conditionally immortalized rat retinal pericyte cell lines (TR-rPCT) and their application in a co-culture system using retinal endothelial cell line (TR-iBRB2). *Cell Struct Funct*. **28** : 145-153, 2003.
8. Terajima D, Yamada S, Uchino R, Ikawa S, Ikeda M, Shida K, Arai Y, Wang H.G, Satoh N, Satake M. Identification and sequence of seventy-nine new transcripts expressed in hemocytes of *Ciona intestinalis*, three of which may be involved in characteristic cell-cell communication. *DNA Res*. **31** : 203-212, 2003.
9. Ishikawa K, Azuma S, Ikawa S, Morishita Y, Gohda J, Akiyama T, Semba K, Inoue J. Cloning and characterization of *Xenopus laevis* drg2, a member of the developmentally regulated GTP-binding protein subfamily. *Gene*. **322**:105-112, 2003.
10. Shida K, Terajima D, Uchino R, Ikawa S, Ikeda M, Asano K, Watanabe T, Azumi K, Nonaka M, Satou Y, Satoh N, Satake M, Kawazoe Y, and Kasuya A. Hemocytes of *Ciona intestinalis* express multiple genes involved in innate immune host defense *Biochem Biophys Res Comm*. **302** : 207-218, 2003.
11. Xiao T, Shoji W, Zhou W, Su F, and Kuwada J.Y. Transmembrane Sema4E guides bran-

- chiasmotor axons to their targets in zebrafish. *J Neurosci*. **23**: 4190-4198, 2003.
12. Shoji W, Isogai S, Sato-Maeda M, Obinata M, and Kuwada J.Y. Semaphorin 3A1 regulates angioblast migration and vascular development in zebrafish embryos. *Development*. **130**: 3227-3236, 2003.
 13. Oyaizu T, Okada Y, Shoji W, Matsumura Y, Shimada K, Sado T, Sato M, and Kondo T. Reduction of recipient macrophages by gadolinium chloride prevents development of obliterative airway disease in a rat model of heterotopic tracheal transplantation. *Transplantation*. **76**: 1214-1220, 2003.
 14. Hosoya K, Tomi M, Takayama M, Komokata Y, Nakai D, Tokui T, Nishimura K, Ueda M, Obinata M, Hori S, Ohtsuki S, Amidon L.M, and Terasaki T. Transporter mRNA Expression in a Conditionally Immortalized Rat Small Intestine Epithelial Cell Line (TR-SIE). *Drug Metabol. Pharmacokin.* **19**: 264-269, 2004.
 15. Ebihara S, Endo S, Ito K, Ito Y, Akiyama K, Obinata M, Takai T. Immortalized dendritic cell line with efficient cross-priming ability established from transgenic mice harboring the temperature-sensitive SV40 large T-antigen gene. *J Biochem (Tokyo)*. **136**: 321-328, 2004.
 16. Yoshida M, Inoue T, Shoji W, Ikawa S, Obinata M. Reporter gene stimulation by MIDA1 through its DnaJ homology region. *Biochem Biophys Res Commun*. **324**: 326-332, 2004.
 17. Matsumura T, Semba K, Azuma S, Ikawa S, Gohda J, Akiyama T, and Inoue J. TIFAB inhibits TIFA, TRAF-interacting protein with a forkhead-associated domain. *Biochem Biophys Res Commun*. **317**: 230-234, 2004.
 18. Liu Y, Berndt J, Su F, Tawarayama H, Shoji W, Kuwada J.Y., and Halloran M.C. Semaphorin3D guides retinal axons along the dorsal-ventral axis of the tectum. *J Neurosci*. **24**: 310-318, 2004.
 19. Ober EA, Olofsson B, Makinen T, Jin SW, Shoji W, Koh GY, Alitalo K, Stainier DY. Vegfc is required for vascular development and endoderm morphogenesis in zebrafish. *EMBO Rep*. **1**: 78-84, 2004.
 20. Wolman M. A, Liu Y, Tawarayama H, Shoji W, and Halloran M.C. Repulsion and Attraction of Axons by Sema3D are Mediated by Different Neuropilins in vivo. *J Neurosci*. **24**: 8428-8435, 2004.

3. 国際学会, 海外での講演及びセミナー

1. Masuo Obinata. Transgenic Mouse Cell Lines and Tissue Functions. Australia-Japan Symposium on Biomedical Sciences, The Frontier Discovery of Life Science toward Applied Product (Draft-v. 3), Ian McLennan House, Victoria Australia, February 24-25, 2003.
2. Shoji W, Isogai S, Sato-Maeda M, Obinata M, Kuwada J.Y. Semaphorin3A1 regulates angioblast migration and vascular development in zebrafish embryos, 3rd European Conference on Zebrafish and Medaka Genetics and Development, Paris, France, June 11-14, 2003.

3. Ikawa S. I κ B Kinase Signalosome Mediated Control of p53 Tumor Suppressor Activity in Response to DNA Damaging Stimuli by Selective Use of p53 Family Protein Pathway and NF κ B Pathway. The 95th annual meeting of American Association for Cancer Research, Orlando, USA, March 27-31, 2004.
4. Masanori Seki, Junichi Kameoka, Shinichiro Takahashi, Hideo Harigae, Takeshi Sasaki, and Masuo Obinata. Identification of Tenascin-C as a Key Molecule Determining the Stromal Cell Dependent Erythropoiesis. American Society of Hematology. San Diego, USA, December 7th, 2004.

4. 国内学会での発表

1) シンポジウム

1. 東海林 互. ゼブラフィッシュ脊髄運動神経の軸索ガイド機構. 第 26 回日本神経科学大会, 名古屋, 日本, 2003 年 7 月 23-25 日.

2) 一般演題

1. 前田(佐藤)美香, 帯刀益夫, 東海林 互. 脊髄一時運動神経の軸索伸展に対する Sema3A1 の影響. 第 36 回日本発生生物学会大会, 札幌, 日本, 2003 年 6 月 11-13 日.
2. 俵山寛司, 帯刀益夫, 東海林 互. ゼブラフィッシュ・ニューロピリン 1・プロモーターの同定. 第 36 回日本発生生物学会大会, 札幌, 日本, 2003 年 6 月 11-13 日.
3. 塩屋裕樹, 新井優子, 栗林亮佑, 酒井秀紀, 竹口紀晃, 田渕圭章, 浅野真司, 帯刀益夫. 温度感受性 SV40 大型 T 抗原遺伝子導入トランスジェニックマウスからの異なる分化状態の胃粘膜上皮細胞株の構築. 日本薬学会北陸支部第 108 例会・総会. 金沢, 日本, 2003 年 7 月 12 日.
4. 栗原 祥, 名越弘和, 矢吹仁人, 帯刀益夫, 井川俊太郎. p53 ファミリー蛋白質 (p51/p63, p73, p53) による標的遺伝子選択機構. 第 62 回日本癌学会総会一般口演. 名古屋, 日本, 2003 年 9 月 25-27 日.
5. 名越弘和, 遠城健太郎, 矢吹仁人, 栗原 祥, 帯刀益夫, 井川俊太郎. 特異的ユビキチンリガーゼ dactylin による TAp51/63 (p53 ファミリー) 制御機構. 第 62 回日本癌学会総会一般口演, 名古屋, 日本, 2003 年 9 月 25-27 日.
6. 矢吹仁人, 石本 修, 名越弘和, 栗原 祥, 帯刀益夫, 井川俊太郎. p53 ファミリー遺伝子キメラを用いた遺伝子治療系の開発. 第 62 回日本癌学会総会一般口演, 名古屋, 日本, 2003 年 9 月 25-27 日.
7. 仙波憲太郎, 井川俊太郎, 井上純一郎. EWS-WT1 キメラ転写因子に誘導される下流遺伝子の解析. 第 62 回日本癌学会総会一般口演, 名古屋, 2003 年 9 月 25-27 日.
8. 俵山寛司, 前田(佐藤)美香, 帯刀益夫, 東海林 互. 軸索ガイダンスレセプター, ニューロピリン-1 (nrp-1) の発現を制御するシスエレメントの解析. 第 26 回日本分子生物学会年会, 神戸, 日本,

2003年12月10-13日.

9. Ikawa, S. I κ B Kinase Signalosome Mediated Control of p53 Tumor Suppressor Activity in Response to DNA Damaging Stimuli by Selective Use of p53 Family Protein Pathway and NF κ B Pathway. 第1回東北大学バイオサイエンスシンポジウム, ポスター, 仙台, 日本, 2004年5月14日.
10. 名越弘和, 遠城健太郎, 矢吹仁人, 栗原祥, 帯刀益夫, 井川俊太郎. IKK (Ik-B kinase) シグナルソームによる p51 (p53 ファミリー) タンパク質分解制御機構, 第1回東北大学バイオサイエンスシンポジウム, ポスター, 仙台, 日本, 2004年5月14日.
11. 栗原 祥, 名越弘和, 矢吹仁人, 帯刀益夫, 井川俊太郎. p53 ファミリー蛋白質 (p51/p63, p73, p53) による標的遺伝子活性化機構, 第1回東北大学バイオサイエンスシンポジウム, ポスター, 仙台, 日本, 2004年5月14日.
12. 矢吹仁人, 金城聖文, 石本 修, 名越弘和, 栗原 祥, 油谷浩幸, 帯刀益夫, 井川俊太郎. p53 ファミリー遺伝子キメラを用いた遺伝子治療系の開発, 第1回東北大学バイオサイエンスシンポジウム, ポスター, 仙台, 日本, 2004年5月14日.
13. 前田(佐藤)美香, 俵山寛司, John Y. Kuwada, 帯刀益夫, 東海林互. 脊髄一次運動神経の medial 側への伸展に対する Sema3A1 の関与. 第37回日本発生生物学会大会, 名古屋, 日本, 2004年6月4-7日.
14. 俵山寛司, 帯刀益夫, 東海林互. ゼブラフィッシュ・ニューロピリン-1・ホモログの発現調節機構の解明. 第27回日本神経科学大会・第47回日本神経化学学会大会, 大阪, 日本, 2004年9月21-23日.
15. 矢吹仁人, 金城聖文, 石本 修, 名越弘和, 栗原 祥, 油谷浩幸, 帯刀益夫, 井川俊太郎. p53 ファミリー遺伝子キメラを用いた遺伝子治療系の開発. 第63回日本癌学会総会ポスター, 福岡, 日本, 2004年9月29-10月1日.
16. 名越弘和, 遠城健太郎, 栗原 祥, 矢吹仁人, 帯刀益夫, 井川俊太郎. IKK シグナルソーム系路による DNA 損傷ストレス応答性 p51 タンパク質分解制御機構と細胞運命決定機構. 第63回日本癌学会総会ワークショップ. 福岡, 日本, 2004年9月29-10月1日.
17. 栗原 祥, 名越弘和, 矢吹仁人, 帯刀益夫, 井川俊太郎. p53 ファミリー蛋白質 (p51/p63, p73, p53) による標的遺伝子の選択機構. 第63回日本癌学会総会ワークショップ. 福岡, 日本, 2004年9月29-10月1日.
18. Sato-Maeda M, Obinata M and Shoji W. Sema3A1 regulation of spinal primary motor axon. The 10th Japanese Medaka and Zebrafish Meeting, 2004年11月14-16日, 神戸, 日本
19. 田淵圭章, 鈴木義久, 帯刀益夫, 近藤 隆. 精巢セルトリ TTE3 細胞株において細胞の機能変化によって発現変動する遺伝子群の解析. 日本薬学会北陸支部 平成16年度第2回総会・第111回例会. 金沢, 日本, 2004年12月5日.
20. 小川英作, 奥山隆平, 草刈良之, 相場節也, 田上八朗, 帯刀益夫, 井川俊太郎. p53 類似遺伝子の p51/p63 が Notch signal を抑制することで, 表皮細胞の未分化な状態は維持される. 第27回日本分子生物学会年会, 神戸, 日本, 2004年12月8-11日.

3) 招待講演, ワークショップ等

1. 井川俊太郎. IKKalpha (I kappa B kinase alpha)-p51 (p53 類似遺伝子) シグナル伝達経路. 東京大学先端科学技術研究センターセミナー, 東京, 日本, 2003 年 2 月.
2. 帯刀益夫, 骨髄間質細胞株による造血微小環境の解析. 日本組織培養学会第 76 回大会シンポジウム「培養細胞の可塑性を調べる」. 東京, 日本, 2003 年 5 月 22 日.
3. 帯刀益夫, 「不死化間質細胞を用いた造血微小環境の解析」. 第 11 回赤血球基礎研究会. 横浜, 日本, 2003 年 10 月 16 日.
4. 帯刀益夫, 特別講演「生体機能保持細胞の不死化と医薬品開発への利用」. 浜松薬物動態談話会 11 月特別例会. 浜松, 日本, 2003 年 11 月 27 日.
5. 帯刀益夫, 「幹細胞のニッチェによる制御」. 日本薬学会関東支部 学術講演会「バイオマテリアルと薬学の接点」. 横浜, 日本, 2003 年 12 月 8-9 日.
6. 井川俊太郎. p53 ファミリー遺伝子 (p53, p51/p63Ap73) のがん抑制機能と正常機能. 筑波大学つくば分子生命科学セミナー. 筑波, 日本, 2004 年 3 月 10 日.
7. 名越弘和, 遠城健太郎, 栗原 祥, 矢吹仁人, 帯刀益夫, 井川俊太郎. IKK シグナルソーム系路による DNA 損傷ストレス応答性 p51 タンパク質分解制御機構と細胞運命決定機構. 第 63 回日本癌学会総会ワークショップ. 福岡, 日本, 2004 年 9 月 29-10 月 1 日.
8. 栗原 祥, 名越弘和, 矢吹仁人, 帯刀益夫, 井川俊太郎. p53 ファミリー蛋白質 (p51/p63, p73, p53) による標的遺伝子の選択機構. 第 63 回日本癌学会総会ワークショップ. 福岡, 日本, 2004 年 9 月 29-10 月 1 日.

発達病態研究分野

担当教授 土 屋 滋

1. 研究分野紹介

当研究分野は小児悪性腫瘍、血液・免疫疾患に関わる基礎的、臨床的研究を行っている。分野の基本的な研究姿勢としては難治性白血病や固形腫瘍に対する同種・自家造血幹細胞移植療法の確立と、遺伝子操作による新しい癌の細胞療法の開発を目指す。更に小児血液・免疫疾患の遺伝子診断と病態解析に関する研究、およびそれら疾患に対する遺伝子治療法の確立を目指す。

現在の主な研究

1) 遺伝子操作による新しい治療法の展開

X連鎖重症複合免疫不全症(XSCID)患者への遺伝子治療を計画し、原因遺伝子 IL-2 レセプター γ c鎖の発見者である本学医学部免疫学教室菅村教授、およびフランスの A Fischer 教授らのグループと共同研究を行っている。本研究については、フランスで施行された 11 例の遺伝子治療患者のうち、現在までに 3 例の白血病の発症が報告された。今後この有害事象の克服を目指した研究を進めて行き、XSCID に対するより安全な遺伝子治療法を開発する。

ウィスコットアルドリッチ症候群など他の免疫不全症についても、遺伝子治療の可能性を探る。また、慢性再発性血栓性血小板減少性紫斑病の小児で、von Willebrand's factor (vWF) cleaving protease が欠損している患者がいる。この患者は 2 週間に 1 回の間隔で凍結血漿を輸血しプロテアーゼを補給しないと、血栓性血小板減少性紫斑病を繰り返す。本疾患は格好の遺伝子治療の対象となるので、その基礎実験を行う。

2) 免疫不全症の病態解明、診断法および治療法の確立

従来より免疫不全症の発症機序解明、診断法の確立に関する研究を行って来た。今後も無ガンマグロブリン血症における btk 変異、XSCID における γ c 鎖変異、T 細胞 B 細胞欠損重症複合免疫不全症における Rag1/Rag2 変異、ウィスコットアルドリッチ症候群における WASP 変異、高 IgM 血症を伴う免疫不全症における CD40L 変異等の解析を行う。特に XSCID については日本全国の検体を受け入れ、遺伝子診断を行う。

同時に免疫不全発症機序解明の為の研究を継続する。特に我々は WASP に対する質の良い単クローン抗体を作製したので、WASP 周辺のシグナル伝達経路を明らかにし、免疫不全発症機構の研究を進め

る。また、フローサイトメーターによる細胞内 WASP 蛋白検出法を確立した。これによりウィスコットアルドリッチ症候群と X 連鎖血小板減少症の簡易診断法が完成したことになり、今後広汎な臨床応用を計画している。原因不明の免疫不全症の中では特に EB ウイルスとの関連で蚊アレルギーに着目し、症例の蓄積と背景に存在する免疫異常、EB ウイルスとの因果関係、そして NK 細胞や T 細胞のクロールな増殖機構の解析を進める。

3) 小児白血病・固形腫瘍の治療に関する研究

急性リンパ性白血病のスタンダードリスク群においては、その 80% から 90% の患者は完全に治癒する。一方高危険因子群については、その生存率は 50% を切る。スタンダードリスク群については可及的に患者の QOL が維持される治療プロトコル、高危険因子群ではより集学的な治療プロトコルが必要である。それらを実現するために、東北地区小児白血病グループは JACLS, JPLSG と共同で白血病の治療研究を進めていく。その中で予後に関する危険因子の早期同定は治療方針を決定する上で重要である。BCR/ABL, AML1/MTG8, AML1/Evi1, TEL/AML1 といったキメラ蛋白をフローサイトメーターで迅速かつ簡便に検出出来る系の開発を行い、その診断・治療上の意味を検討する。小児固形腫瘍に関しては進行神経芽腫グループスタディーを行い、より効果的な治療法の確立を目指す。

4) ヒト白血病細胞株の樹立と造血・白血病発症機構解析への応用

当分野の伝統である白血病由来細胞株の試験管内樹立を継続して行う。この分野では THP-1 を初めユニークな細胞株を世に送り出し、多くの研究者に利用されて来た。造血・白血病発症機構の解析への応用や、未分化な表面抗原に対する単クローン抗体の作製とその抗原の遺伝子クローニング等の研究を進めていく。

5) 造血幹細胞移植療法による小児血液・免疫疾患の治療

現在我々は、同種血縁骨髓血、同種血縁末梢血、同種非血縁骨髓血、自家骨髓血、自家末梢血と 5 種類の幹細胞を選択することが可能であり、そこに臍帯血および CD34 純化造血幹細胞が新たに加わって来た。どのような疾患にどのような適応でどの造血幹細胞を使用して移植幹細胞とするかといった基本的な考え方を確立したい。また同種造血幹細胞移植では未だその合併症対策が不完全である。より安全な前処置法の工夫と、発生した合併症に対する有効な治療法の開発を行う。特に骨髓非破壊的前処置法の研究は、小児の免疫不全症や先天性代謝異常症に対する移植法として有効性・安全性向上に期待が持てるので重要なテーマとなる。

6) さい帯血造血幹細胞の試験管内増幅と可塑性に関する研究

宮城さい帯血バンクにおいて倫理委員会の審査を経た後、研究用に供給可能なさい帯血を用いて、無血清培地を使用したさい帯血幹細胞の試験管内増幅法の開発と可塑性に関する研究を行う。

2. 研究報告

1) 著書

和文

1. 土屋 滋：ダイナミックメディシン(免疫不全症)。下条文武ら監修，2003，日村書店，p. 19-7-p. 19-8.
2. 土屋 滋：ダイナミックメディシン (X連鎖無ガンマグロブリン血症)。下条文武ら監修，2003，西村書店，p. 19-9-p. 19-10.
3. 土屋 滋：ダイナミックメディシン (胸腺低形成症)。下条文武ら監修，2003，西村書店，p. 19-1-p. 19-12.
4. 土屋 滋：ダイナミックメディシン (慢性肉芽腫症)。下条文武ら監修，2003，西村書店，p. 19-15-p. 19-16.
5. 土屋 滋：ダイナミックメディシン (毛細血管拡張性失調症)。下条文武ら監修，2003，西村書店，p. 19-21-p. 19-22.
6. 久間木 悟：ダイナミックメディシン (重症複合免疫不全症)。下条文武ら監修，2003，西村書店，p. 19-11-p. 19-14.
7. 土屋 滋：今日の治療指針 (小児の白血病)。山口徹・北原光夫総編集，2004，医学書院，p. 993-p. 994.

2) 総説

和文

1. 土屋 滋：造血幹細胞移植と造血幹細胞バンクー宮城さい帯血バンクの紹介を兼ねてー 仙台市医師会報 **479**：3-6, 2004
2. 久間木悟：X連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) の病因追求。臨床検査，**47**：81-88, 2003.
3. 久間木悟：ゲノム医学からみた severe combined immunodeficiency の病態と治療，ゲノム医学，**3**：289-293, 2003.
4. 笹原洋二：WASP の免疫シナプスへのリクルートと T 細胞活性化をつなぐ機構 実験医学，**21**，813-815, 2003.
5. 笹原洋二，土屋 滋：Wiskott-Aldrich 症候群 特集 免疫不全症ーそこが知りたい 小児内科 **36**，1771-1777, 2004.
6. 笹原洋二：WASP による免疫シナプス形成の制御 Molecular Medicine 臨時増刊号『免疫 2005』**41**，160-164, 2004.
7. 久間木悟：重症複合免疫不全症。小児内科，**36**：1744-1749, 2004.
8. 土屋 滋：重症複合免疫不全症 日本臨床 印刷中。
9. 土屋 滋：免疫不全と骨髄移植 小児感染症学会雑誌 印刷中。

3) 原著論文

英文

1. Uchiyama M, Maesawa C, Yashima A, Itabashi T, Satoh T, Tarusawa M, Endo M, Takahashi Y, Sasaki S, Tsuchiya S, Ishida Y, Masuda T : Development of immunoglobulin variable heavy chain gene consensus probes with conjugated 3' minor groove binder groups for monitoring minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *J Clin Pathol.* **56** : 952-5, 2003.
2. Itoh T, Minegishi M, Fushimi J, Takahashi H, Kudo Y, Suzuki A, Narita A, Sato Y, Akagi K, Wada Y, Saito A, Kikuchi M, Okamura K, Kaku M, Tsuchiya S : A simple controlled-rate freezing method without a rate-controlled programmed freezer provides optimal conditions for both large-scale and small-scale cryopreservation of umbilical cord blood cells. *Transfusion.* **43** : 1303-8, 2003
3. Kobayashi N, Agematsu K, Sugita K, Sako M, Nonoyama S, Yachie A; Kumaki S, Tsuchiya S, Ochs HD, Sugita K, Fukushima Y, Komiyama A : Novel Artemis gene mutations of radiosensitive severe combined immunodeficiency in Japanese families. *Hum Genet.* **112** : 348-52, 2003
4. Imashuku S, Terui K, Matsuyama T, Asami K, Tsuchiya S, Ishii E, Kawa K, Kosaka Y, Eguchi H, Tsuchida M, Ikuta K, Kato S, Koizumi S, Okamura J, Morimoto A, Hibi S, Hamaoka K : Multi-institutional collaborative study in Japan. Lack of clinical utility of minimal residual disease detection in allogeneic stem cell recipients with childhood acute lymphoblastic leukemia : multi-institutional collaborative study in Japan. *Bone Marrow Transplant.* **31** : 1127-35, 2003
5. Kudo Y, Minegishi M, Saito N, Itoh T, Fushimi J, Takahashi H, Suzuki A, Narita A, Sato Y, Miura J, Yoshihara K, Meguro K, Imaizumi M, Sato M, Murakawa Y, Tsuchiya S : The absolute number of peripheral blood CD34+ cells predicts a timing for apheresis and progenitor cell yield in patients with hematologic malignancies and solid tumors. *Tohoku J Exp Med.* **199** : 111-8, 2003
6. Kimura H, Morishima T, Kanegane H, Ohga S, Hoshino Y, Maeda A, Imai S, Okano M, Morio T, Yokota S, Tsuchiya S, Yachie A, Imashuku S, Kawa K, Wakiguchi H : Japanese Association for Research on Epstein-Barr Virus and Related Diseases. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis.* **187** : 527-33, 2003
7. Imai K, Catalan K, Plebani A, Sanal O, Kumaki S, Nagendran V, Wood P, Glastre C, Sarrot-Reynauld F, Hermine O, Forveille M, Revy P, Fischer A, and Durandy A. Hyper-IgM syndrome type 4 with a B lymphocyte-intrinsic selective deficiency in Ig class-switch recombination. *J Clin Invest* **112** : 136-142, 2003.
8. Dupre L, Trifari S, Follenzi A, Marangoni F, Lain de Lera T, Bernad A, Martino S, Tsuchiya S, Bordignon C, Naldini L, Aiuti A, Roncarolo MG : Lentiviral vector-mediated gene transfer in T cells from Wiskott-Aldrich syndrome patients leads to functional correction. *Mol Ther.* **10**(5) : 903-15, 2004.
9. Jo EK, Kook H, Uchiyama T, Hakozaki I, Kim YO, Song CH, Park JK, Kanegane H, Tsuchiya

- S, Kumaki S: Characterization of a novel nonsense mutation in the interleukin-7 receptor α gene in a Korean Patient with severe combined immunodeficiency. *Int J Hematol*. **80**: 332-335, 2004.
10. Yoshinari M, Kunishima S, Miyabayashi S, Saito H, Tsuchiya S: A unique immunofluorescence method promotes accurate diagnosis in MYH9 disorders: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol*. **26**: 579-83, 2004.
11. Fujiwara T, Yamada M, Miyamura K, Tomiya Y, Ishizawa K, Harigae H, Kameoka J, Minegishi M, Tsuchiya S, Sasaki T: Fludarabine- and cyclophosphamide-based nonmyeloablative conditioning regimen for transplantation of chronic granulomatous disease: possible correlation with prolonged pure red cell aplasia. *Int J Hematol*. **79**: 293-7, 2004.
12. Lan L, Hayashi T, Rabeya RM, Nakajima S, Kanno S, Takao M, Matsunaga T, Yoshino M, Ichikawa M, Riele H, Tsuchiya S, Tanaka K, Yasui A: Functional and physical interactions between ERCC1 and MSH2 complexes for resistance to cis-diamminedichloroplatinum(II) in mammalian cells. *DNA Repair (Amst)*. **3**: 135-43, 2004.
13. Jo EK, Kumaki S, Wei D, Tsuchiya S, Kanegane H, Song CH, Noh HY, Kim YO, Kim SY, Chung HY, Kim YH, Kook H: X-linked severe combined immunodeficiency syndrome: the first Korean case with gamma c chain gene mutation and subsequent genetic counseling. *J Korean Med Sci*. **19**: 123-6, 2004.
14. Sakamoto O, Imaizumi M, Suzuki A, Sato A, Tanaka T, Ogawa E, Kumaki S, Iinuma K. Refractory autoimmune hemolytic anemia in a patient with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Pediatr Int*. **46**: 612-614, 2004.
15. Kettner A, Sasahara Y, Anton I, Pivniouk VI, Falet H, Hartwig J, Geha RS. WIP regulates signaling via the high affinity receptor for IgE in mast cells. *J. Exp. Med.*, **199**(3), 357-368, 2004.
16. Kudo Y, Minegishi M, Itoh T, Miura J, Saito N, Takahashi H, Suzuki A, Narita A, Sato Y, Kameoka J, Imaizumi M, Sato M, Murakawa Y, Tsuchiya S: Evaluation of hematological reconstitution potential of autologous peripheral blood progenitor cells cryopreserved by a simple controlled-rate freezing method. *Tohoku J Exp Med*. **205**(1): 37-43, 2005.
17. Uchiyama M, Maesawa C, Yashima-Abo A, Tarusawa M, Endo M, Sugawara W, Chida S, Onodera S, Tsukushi Y, Ishida Y, Tsuchiya S, Masuda T: Consensus JH gene probes with conjugated 3'-minor groove binder for monitoring minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *J Mol Diagn*. **7**: 121-6, 2005.
18. Uchiyama T, Kumaki T, Fujiwara M, Nishida Y, Hakozaiki I, Imai K, Du Wei, Yoshinari M, Sasahara Y, Tsuchiya S: A novel JAK3 mutation in a Japanese patient with severe combined immunodeficiency. *Pediatr Int.*, in press.

3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

1) 一般講演

1. Imaizumi M, Rikiishi T, Hoshi Y, Sato A, Horibe K, Tsurusawa M, Tsukimoto I, Tsuchiya S, Inuma K, Profile of minimal residual disease in children with acute promyelocytic leukemia treated with two protocols combining ATRA either separately or simultaneously with anti-cancer drugs. The 32nd Annual Meeting of the International Society of Experimental Hematology, Paris, France; 2003, 8.
2. Dupre L, Trifari S, Marangoni F, Follenti A, Bernad A, Martino S, Tsuchiya S, Naldini L, Bordignon C, Aiuti A, Roncarolo MG, Functional correction of T cells from Wiskott-Aldrich syndrome patients by retroviral and lentiviral vector-mediated gene transfer. The sixth Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, Washington DC, USA; 2003, 7.
3. Kumaki S, Du W, Kawai S, Ohashi Y, Sasahara Y, Anan K, Uchiyama T, Minegishi M, Tsuchiya S, Second-site mutation in the initiation codon of Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) protein gene results in expansion of subsets of lymphocytes in a WAS patient. (Blood 102 : 995 Part 1), 2003. 12, San Diego, CA.
4. Sasahara Y, Rachid R, de la Fuente M, Bryne M, Ramesh N and Geha RS. Mechanism of recruitment of WASP-WIP complex to the immunological synapse and of activation following TCR ligation. 60th Annual meeting of AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology), Denver, CO, March 2003.
5. Du W, Kumaki S, Sasahara Y, Uchiyama T, Tsuchiya S. Second-site mutation in the initiation codon of Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) protein gene results in expansion of subsets of lymphocytes in a WAS patient. Tohoku University 21st century COE program "Center for Innovative Therapeutic Development towards the Conquest of Signal Transduction Diseases", The 1st International Symposium. Sendai, October 2004.
6. Sasahara Y, Ramesh N, Tsuchiya S, Geha RS, WIP-Mediated mechanisms of recruitment, activation and degradation of WASP in T cells. The 56th annual meeting of American Society of Hematology, Sam Diego, CA, 2004, 12.

4. 国内学会での発表

1) 特別演題, シンポジウム, ワークショップ

1. 土屋 滋: 造血幹細胞を標的とした X 連鎖重症複合免疫不全症の遺伝子治療. 第 106 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2003, 4.
2. 土屋 滋: 免疫不全と骨髄移植. 第 36 回日本小児感染症学会, 東京, 2004, 11.

2) 一般演題

1. 藤原 亨, 山田実名美, 遠宮靖雄, 石澤賢一, 峯岸正好, 張替一郎, 亀岡淳一, 宮村耕一, 土屋 滋, 佐々木毅: 骨髓非破壊的末梢血幹細胞移植 (NST) を施行した慢性肉芽腫症 (CGD) の1例. 第65回日本血液学会総会・第45回日本臨床血液学会総会同時期開催, 大阪, 2003, 8.
2. 遠藤幹也, 峯岸正好, 伊藤悦朗, 今泉益栄, 三井哲夫, 立花直樹, 大竹正俊, 鈴木 潤, 土屋 滋: 小児急性リンパ性白血病に対する ALL-BFM-90 の治療効果. 第65回日本血液学会総会・第45回日本臨床血液学会総会同時期開催, 大阪, 2003, 8.
3. 今泉益栄, 力石 健, 星能 元, 佐藤 篤, 藤井邦裕, 飯沼一字, 土屋 滋, 鶴沢正仁, 月本一郎, 堀部敬三: 急性前骨髄球性白血病における MRD profile を用いた ATRA と抗がん剤の併用療法の検討. 第45回日本小児血液病学会, 金沢, 2003, 10.
4. 古賀晋一郎, 阿南和昭, 大橋芳之, 久間木悟, 浅田洋二, 吉成みやこ, 一迫 玲, 今泉益栄, 峯岸正好, 飯沼一字, 土屋滋: 治療抵抗性 $\gamma\delta$ T cell lymphoma の乳児例. 第20回日本小児がん学会・第46回日本小児血液学会同時期開催, 京都, 2004, 11.
5. 中村 潤, 仁尾正記, 吉田茂彦, 石井智浩, 天江新太郎, 和田 基, 佐々木英之, 川原義典, 林 富, 今泉益栄, 土屋滋: 6カ月神経芽腫マスキング発見例の治療経験と今後の課題. 第19回日本小児がん学会総会, 東京, 2003, 11.
6. 川原義典, 佐々木英之, 和田 基, 天江新太郎, 石井智浩, 吉田茂彦, 中村 潤, 仁尾正記, 林 富, 阿南和昭, 古賀晋一郎, 大橋芳之, 吉成みやこ, 久間木悟, 土屋 滋, 吉岡孝志: 神経芽腫治療15年後に脂肪肉腫を発症した1例. 第19回日本小児がん学会総会, 東京, 2003, 11.
7. 久間木悟, 峯岸正好, 大橋芳之, 阿南和昭, 浅田洋司, 吉成みやこ, 内山 徹, 杜 瑋, 遠藤幹也, 細川尊英, 山本克哉, 土屋 滋: HLA ハプロタイプ一致 CD34 純化末梢血幹細胞大量移植療法を施行した X 連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) の一例. 第26回日本造血細胞移植学会総会, 横浜, 2003, 12.
8. 伊藤経夫, 斎藤尚子, 工藤喜範, 鈴木 明, 成田香魚子, 佐藤祐子, 三浦淳子, 高橋博之, 峯岸正好, 土屋滋, 亀岡淳一, 今泉益栄, 佐藤 信: 同種末梢血幹細胞採取における poor mobilizer 由来造血幹細胞の性状解析. 第26回日本造血細胞移植学会総会, 横浜, 2003, 12.
9. 久間木悟, 阿南和昭, 大橋芳之, 浅田洋司, 吉成みやこ, 内山 徹, 杜 瑋, 峯岸正好, 遠藤幹也, 細川尊英, 山本克也, 土屋 滋: X 連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) に対する HLA ハプロタイプ一致純化 CD34 陽性末梢血幹細胞大量移植療法. 第35回日本小児感染症学会, 富山, 2003, 11.
10. 内山徹, 大橋芳之, 阿南和昭, 浅田洋司, 吉成みやこ, 杜 瑋, 久間木悟, 土屋 滋, 峯岸正好, 嘉山益子, 野々山恵章: 弟が発端者となり発見された X 連鎖高 IgM 血症の兄弟例. 第35回日本小児感染症学会, 富山, 2003, 11.
11. 久間木悟, Du Wei, 川井 伸, 大橋芳之, 笹原洋二, 浅田洋司, 阿南和昭, 峯岸正好, 土屋 滋: T細胞の一部に異なる2つの WASP 変異が同時に存在する Wiskott-Aldrich 症候群患者の解析. 第106回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2003, 4.
12. 工藤善範, 峯岸正好, 伊藤経夫, 斎藤尚子, 佐藤裕子, 成田香魚子, 鈴木 明, 三浦淳子, 高橋

- 博之, 土屋 滋: 末梢血幹細胞採取時期決定および採取収量予測における CD34 陽性細胞モニタリングの有用性に関する検討. 第 51 回日本輸血学会総会, 北九州, 2003, 5.
13. 成田香魚子, 高橋博之, 鈴木 明, 工藤善範, 伊藤経夫, 佐藤裕子, 三浦淳子, 峯岸正好, 土屋 滋: 待機的手術における赤血球製剤適正本数申し込みのための試み(分割出庫方式を中心に). 第 52 回日本輸血学会総会, 札幌, 2004, 5.
 14. 内山 徹, 杜 瑋, 笹原洋二, 吉成みやこ, 久間木悟, 土屋 滋, 峯岸正好, 藤原 亨, 山田実名美, 宮村耕一, 佐々木毅: 骨髄非破壊的前処置により同胞間造血幹細胞移植を施行した慢性肉芽腫症の 1 例. 第 20 回日本小児がん学会・第 46 回日本小児血液学会同時期開催, 京都, 2004, 11.
 15. 柿坂庸介, 笹原洋二, 吉成みやこ, 森川志穂, 久間木悟, 土屋 滋: 骨髄細胞で N-myc 増幅を認めた原発巣不明の進行神経芽腫の 1 例. 第 20 回日本小児がん学会・第 46 回日本小児血液学会同時期開催, 京都, 2004, 11.
 16. 森川志穂, 笹原洋二, 吉成みやこ, 柿坂庸介, 小沼正栄, 坂本 修, 飯沼一字, 久間木悟, 土屋 滋, 中村潤, 林富, 田中靖久, 国分正一: 四肢麻痺と呼吸困難を呈した胸部交感神経原発神経芽腫の 2 例. 第 20 回日本小児がん学会・第 46 回日本小児血液学会同時期開催, 京都, 2004, 11.
 17. 中村 潤, 吉田茂彦, 石井智浩, 天江新太郎, 佐々木秀之, 西功太郎, 林 富, 土屋 滋, 今泉益栄: 進行神経芽腫 second-look 根治手術時の MIBG シンチグラフィー導入の試み. 第 20 回日本小児がん学会・第 46 回日本小児血液学会同時期開催, 京都, 2004, 11.
 18. 内山 徹, 杜 瑋, 笹原洋二, 吉成みやこ, 久間木悟, 土屋 滋, 峯岸正好, 三須建郎: HLA 一致同胞間末梢血幹細胞移植後に, 慢性 GVHD による全身の関節拘縮を伴う筋炎, 筋膜炎を合併した一例. 第 27 回日本造血細胞移植学会総会, 岡山, 2004, 12.
 19. 伊藤経夫, 峯岸正好, 工藤善範, 斎藤尚子, 高橋博之, 土屋 滋, 亀岡淳一, 諏訪部徳芳, 今泉益栄, 奥田光崇: 骨髄処理における造血幹細胞回収法. 第 27 回日本造血細胞移植学会総会, 岡山, 2004, 12.
 20. Du Wei, 久間木悟, 内山 徹, 笹原洋二, 吉成みやこ, 土屋 滋: T 細胞の一部に異なる 2 つの WASP 変異が同時に存在する Wiskott-Aldrich 症候群患者の解析. 第 36 回日本小児感染症学会, 東京, 2004, 11.
 21. 笹原洋二, 杜 瑋, 入江正寛, 内山 徹, 吉成みやこ, 阿南和昭, 久間木悟, 土屋 滋: Wiskott-Aldrich 症候群の分子病態における WIP の役割. 第 107 回日本小児科学会学術集会, 岡山, 2004, 4.

7. 学会主催など

- 土屋 滋: 第 25 回東北小児がん研究会. 世話人. 仙台, 2003. 3.
- 土屋 滋: 第 42 回東北小児白血病研究会. 仙台, 2003. 5.
- 土屋 滋: 第 16 回東北 BMT 研究会. 仙台, 2003. 7.
- 土屋 滋: 第 43 回東北小児白血病研究会. 仙台, 2003. 10.
- 土屋 滋: 第 26 回東北小児がん研究会. 世話人. 仙台, 2004. 3.

土屋 滋：第 44 回東北小児白血病研究会。仙台，2004. 5.

土屋 滋：第 17 回東北 BMT 研究会。仙台，2004. 7.

土屋 滋：第 45 回東北小児白血病研究会。仙台，2004. 11.

8. その他

受賞

Sasahara Y, Rachid R, de la Fuente M, Bryne M, Ramesh N and Geha RS. Mechanism of recruitment of WASP-WIP complex to the immunological synapse and of activation following TCR ligation. 60th Annual meeting of AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology), Denver, CO, March 2003.

American Academy of Pediatrics, Section of Allergy and Immunology, Outstanding Abstract Award.

遺伝子導入研究分野

担当教授 高 井 俊 行

1. 研究分野紹介

当研究分野は平成 5 年 4 月に設置され、平成 6 年 3 月に宮崎純一教授が赴任した。平成 8 年 9 月、宮崎教授の大阪大学への転任ののち、平成 9 年 10 月に高井が赴任し、現在に至っている。当研究室ではアレルギー、炎症、自己免疫疾患、移植免疫、骨疾患、癌の病態の解析と疾患モデルマウスの作成、そしてこれらの疾患を克服する新規な治療法の開発を目標に据えている。現在、主としてマウスの発生工学技術、特にマウス胚幹細胞 (ES 細胞) を用いた遺伝子ターゲティングを駆使し、免疫系調節性レセプター群のノックアウトと解析を中心に研究を展開している。

現在の主な研究

当研究室の具体的なテーマとしては以下のようなものがある。

1) Fc 受容体の生理機能と免疫疾患に関する研究

Fc 受容体 (FcR) を介するシグナルの伝達分子である FcR γ サブユニット、および低親和性 IgG レセプターである Fc γ RIIB, Fc γ RIII それぞれの欠損マウスを作製し、解析することにより、アレルギーや自己免疫疾患において FcR 群が中心的な調節分子であることを明らかにしつつある。とりわけ Fc γ RIIB 欠損マウスでは種々の自己免疫疾患に対する感受性が高くなっており、リウマチ関節炎、グッドパスチャー症候群、全身性エリテマトーデスに関して新規なモデルマウスとして確立した。一方、FcR γ サブユニット欠損マウスでは、樹状細胞の抗体を介した抗原提示能が低下しており、現在 I 型糖尿病への関与について解析中である。

2) 新規な免疫制御受容体の探索とその機能解析に関する研究

FcR の近縁分子群である Paired Ig-like receptor (PIR) の機能を生化学的手法および遺伝子ターゲティングを用いて解析している。特に PIR-B 欠損マウスでは Fc γ RIIB 欠損とは違った機構でアレルギー誘発に対する感受性が高くなっていることを見出している。また PIR-B が MHC クラス I 分子をリガンドとして認識することを発見し、PIR-B 欠損マウスでは移植片対宿主病が強く誘導されることから、骨髄移植など移植免疫における重要な制御分子であることを見出した。現在はアレルギーや移植免疫のみならず、自己免疫疾患への関与について解析中である。今後は PIR のヒト相同分子である LILR 分子と疾患との関連についても追究する予定である。

3) 免疫系シグナルアダプター分子群による骨形成と中枢神経系の制御

免疫系で活性化シグナル伝達を担う膜アダプター分子である FcR γ や DAP12 が骨や中枢神経系に発現しており、それぞれ骨リモデリングやミエリン形成に重要な役割を演じていることを見出した。今後はこれら膜アダプター分子に会合する受容体を明らかにするとともに、骨疾患との関連を追究していく。また PIR や LILR についても骨疾患への関与を追究する。

2. 研究報告

1) 総説

英文

1. Nakamura A, Takai T: A role of Fc γ RIIB in the development of collagen-induced arthritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **58**(5): 292-298 (2004)
2. Takai T, Nakamura A, Akiyama K: Fc receptors as potential targets for treatment of allergy, autoimmune disease and cancer. *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* **3**(3): 187-197 (2003)

和文

1. 中村 晃, 高井俊行: 免疫グロブリン様受容体 (IgLR) 分子群による免疫制御. 日本小児血液学会雑誌 **18**: 59-68, 2004
2. 後藤義幸, 金田崇文, 高井俊行: 自己免疫疾患における Fc γ レセプターの役割. 臨床免疫 **41**(2): 180-189, 2004

2) 原著論文

英文

1. Ebihara S, Endo S, Ito K, Ito Y, Akiyama K, Obinata M, Takai T: Immortalized dendritic cell line with efficient antigen-presenting ability established from transgenic mice harboring temperature-sensitive SV40 large T-antigen gene. *J. Biochem.* (Tokyo) **136**: 321-328 (2004)
2. Pereira S, Zhang H, Takai T, Lowell CA: The inhibitory receptor PIR-B negatively regulates neutrophil and macrophage integrin signaling. *J. Immunol.* **173**(9): 5757-5765 (2004)
3. Nakamura A, Kobayashi E, Takai T: Exacerbated graft-versus-host disease in *Pirb*^{-/-} mice. *Nature Immunol.* **5**(6): 623-629 (2004)
4. Koga T,* Inui M,* Inoue K, Kim S, Suematsu A, Kobayashi E, Iwata T, Ohnishi H, Matozaki T, Kodama T, Taniguchi T, Takayanagi H, Takai T (*equal contributor): Costimulatory signals mediated by the ITAM motif cooperate with RANKL for bone homeostasis. *Nature* **428**: 758-763

(2004)

5. Yamaguchi A, Katsuyama K, Nagahama K, Takai T, Aoki I, Yamanaka S: Possible role of autoantibody in the pathophysiology of GM2 angliosidosis. *J. Clin. Invest.* **113**: 200-208 (2004)
6. Watanabe T, Okano M, Hattori H, Yoshino T, Ohno N, Ohta N, Sugata Y, Orita Y, Takai T, Nishizaki K: Roles of Fc γ RIIB in nasal eosinophilia and IgE production in murine allergic rhinitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **169**(1): 105-112 (2004)
7. Yada A, Ebihara S, Matsumura K, Akiyama K, Aiba S, Takai T: Contribution of Fc γ receptors to antigen presentation and elicitation of humoral response in vivo. *Cell. Immunol.* **225**(1): 21-32 (2003).
8. Nakahara J, Tan-Takeuchi K, Seiwa C, Gotoh M, Kaifu T, Ujike A, Inui M, Yagi T, Aiso S, Takai T, Asou H: Signaling via immunoglobulin Fc receptors induces oligodendrocyte precursor cell differentiation. *Dev. Cell* **4**: 841-852 (2003)
9. Taube C, Takeda K, Dakham A, Rha Y, Joetham A, Park J.-W, Ballhorn A, Takai T, Benchich KR, Nick JA, Gelfand EW: Transient neutrophil inflammation after allergen challenge is dependent on specific antibodies and Fc receptors. *J. Immunol.* **170**(8): 4301-4309 (2003)
10. Nakamura A, Nukiwa T, Takai T: Deregulation of peripheral B cell development in enhanced severity of collagen-induced arthritis in Fc γ RIIB-deficient mice. *J. Autoimmun.* **20**: 227-236 (2003)
11. Nakamura A, Mori Y, Hagiwara K, Suzuki T, Sakakibara T, Kikuchi T, Igarashi T, Ebina M, Miyazaki J, Takai T, Nukiwa T: Increased susceptibility to LPS-induced endotoxin shock in secretory leukoprotease inhibitor (SLPI)-deficient mice. *J. Exp. Med.* **197**(5): 669-674 (2003)
12. Yajima K, Nakamura A, Sugahara A, Takai T: Fc γ RIIB deficiency with Fas mutation is sufficient for the development of systemic autoimmune disease. *Eur. J. Immunol.* **33**: 1020-1029 (2003)
13. Nieswandt B, Bergmeier W, Schulte V, Takai T, Baumann U, Schmidt RE, Zirngibl H, Bloch W, Gessner JE: Targeting of platelet integrin α IIb β 3 determines systemic reaction and bleeding in murine thrombocytopenia regulated by activating and inhibitory Fc γ Rs. *Int. Immunol.* **15**(3): 341-349 (2003)
14. Akiyama K, Ebihara S, Yada A, Matsumura K, Aiba S, Nukiwa T, Takai T: Targeting of apoptotic tumor cells to Fc γ receptors provides efficient and versatile vaccination against tumors by dendritic cells. *J. Immunol.* **170**(4): 1641-1648 (2003)
15. Kaifu T*, Nakahara J*, Inui M*, Mishima K, Momiyama T, Kaji M, Sugahara A, Koito H, Ujike-Asai A, Nakamura A, Kanazawa K, Tan-Takeuchi K, Iwasaki K, Yokoyama WM, Kudo A, Fujiwara M, Asou H, Takai T(*equal contributors): Osteopetrosis and thalamic hypomyelination with synaptic degeneration in DAPI2-deficient mice. *J. Clin. Invest.* **111**(3): 323-332 (2003)

和文

1. 高井俊行, 中村 晃: 自己免疫の治療ターゲットとしての Fc γ RIIB. *Molecular Medicine* **41** 臨時増刊: 385-392, 2004
2. 高井俊行: ピアによる GVHD の制御. *医学のあゆみ* **210**(9): 776-777, 2004

3. 中村 晃, 高井俊行, 貫和敏博: SLPI ノックアウトマウス. 分子呼吸器病 **8**: 140-144, 2004
4. 増田 愛, 前田 努, 中村 晃, 高井俊行: I 型アレルギーにおける PIR-B の役割. 臨床免疫 **41**: 43-48, 2004
5. 中村 晃, 高井俊行: PIR-B と樹状細胞の成熟. Molecular Medicine **40** 臨時増刊: 65-72, 2004
6. 高井俊行, 矢島佳央里, 後藤義幸, 中村 晃: 抑制性免疫グロブリン受容体 Fc γ RIIB と自己免疫疾患. 小児感染免疫 **16**: 69-77, 2004
7. 後藤義幸, 中村 晃, 高井俊行: Fc レセプターと関節炎. 分子リウマチ **1**(4): 50-56, 2004
8. 乾 匡範, 井上和也, 高井俊行: 免疫グロブリン様受容体と骨疾患. 医学のあゆみ **208**(11): 910-915, 2004
10. 中村 晃, 高井俊行, 貫和敏博: 炎症反応の制御とプロテアーゼ阻害因子. 臨床免疫 **40**: 576-579, 2003
11. 増田 愛, 中村 晃, 高井俊行: アレルギー反応における Paired Immunoglobulin-like Receptor (PIR)-B の役割. アレルギー科 **15**(3): 228-232, 2003
12. 増田 愛, 前田 努, 中村 晃, 高井俊行: PIR-B 欠損マウス. アレルギー科 **16**: 295-300, 2003
14. 中村 晃, 高井俊行: PIR-B による B 細胞の制御機構. 臨床免疫 **39**(5): 519-524, 2003
15. 乾 匡範, 高井俊行: 活性化アダプター分子 DAP12 の機能. 臨床免疫 **40**(3): 309-313, 2003
16. 高井俊行, 中村 晃: Ig-like receptor 分子群による免疫細胞の制御. Annual Review 免疫 **142**: 150, 2003
17. 高井俊行: DAP12 欠損とオリゴデンドロサイト発達障害. Clinical Neuroscience **21**(2): 162-164, 2003

3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

一般演題

1. Nakamura A, Kobayashi E, Takai T: Defective ligation of paired Ig-like receptor (PIR)-B to MHC Class I molecules leads to exacerbated graft-versus-host disease (GVHD). International congress of immunology, Montréal, Canada, July 2004 (poster presentation)
2. Nakamura A, Masuda A, Maeda T, Takai T: Augmented anaphylactic responses due to hypersensitive mast cells in PIR-B-deficient Mice. International congress of immunology, Montréal Canada, July 2004 (oral presentation)
3. Kanehira M, Yumi Y, Ito K, Kaifu T, Nakamura A, Obinata M, Takai T: Establishment and characterization of novel mast cell lines derived from temperature-sensitive mutant of SV40 large T antigen transgenic mice. International congress of immunology, Montréal, Canada, July 2004 (poster presentation)
4. Endo S, Akiyama K, Yada A, Ebihara S, Matsumura K, Maeda T, Nakamura A, Aiba S, Nukiwa T, Takai T: Antigen targeting to Fc γ RIIB and Fc γ RI/III on bone marrow-derived dendritic cells efficiently elicits humoral response and cytotoxic T lymphocytes *in vivo*. International congress of

- immunology, Montréal, Canada, July 2004 (poster presentation)
5. Kaifu T, Ebihara S, Endo S, Itoh Y, Akiyama K, Nakamura A, Obinata M, Takai T : Immortalized dendritic cell line with efficient cross-presentation ability established from transgenic mice harboring temperature-sensitive SV40 large T-antigen gene. International congress of immunology, Montréal, Canada, July 2004 (poster presentation)
 6. Kobayashi E, Nakamura A, Takai T : Exacerbated graft-versus-host diseases in *Pirb*^{-/-} mice. International congress of immunology, Montréal, Canada, July 2004 (poster presentation)
 7. Nakamura A, Kobayashi E, Takai T : Defective ligation of PIR-B to MHC class I molecules leads to accelerated graft-versus-host disease (GVHD). Experimental biology 2004, Washington, D.C., April 2004 (poster presentation)
 8. Masuda A, Maeda T, Nakamura A, Takai T : Augmented anaphylactic responses in PIR-B-deficient mice. Experimental biology 2004, Washington, D.C., April 2004 (poster presentation)
 10. Akiyama K, Ebihara S, Yada A, Matsumura K, Aiba S, Nukiwa T, Takai T : Targeting apoptotic tumor cells to Fcγ receptors provides efficient and versatile vaccination against tumors by dendritic cells. International Symposium on Predictive Oncology and Intervention, Nice, France, February 2004 (poster presentation)
 11. Inui M, Nakahara J, Kaifu T, Mishima K, Momiyama T, Kaji M, Sugahara A, Koito H, Ujike-Asai A, Nakamura A, Kanazawa K, Tan-Takeuchi K, Iwasaki K, Yokoyama W.M., Kudo A, Fujiwara M, Asou H, Takai T : DAPI2 deficiency results in osteopetrosis and thalamic hypomyelination with synaptic degeneration. HUP02nd annual and IUBMB XIX Joint World Congress, Montreal, Canada, October 2003 (poster presentation)
 12. Nakamura A, Mori Y, Hagiwara K, Suzuki T, Kikuchi T, Ebina M, Takai T, Nukiwa T : Increased susceptibility to LPS-induced endotoxin shock in Secretory leukoprotease inhibitor (SLPI)-deficient mice. Association of Immunologists IMMUNOLOGY 2003, Denver, May 2003 (poster presentation)
 13. Yajima K, Nakamura A, Sugahara A, Takai T : FcγRIIB deficiency with Fas mutation is sufficient for the development of systemic autoimmune disease. Association of Immunologists IMMUNOLOGY 2003, Denver, May 2003 (poster presentation)

4. 国内学会での発表

- 1) 特別講演, シンポジウム, ワークショップ, セミナー
 1. Toshiyuki TAKAI, Kaori YAJIMA, Akiko SUGAHARA, Akira NAKAMURA : FcγRIIB deficiency with Fas mutation is sufficient for the development of systemic autoimmune. 第33回日本免疫学会総会・学術集会 (福岡) 2003年12月9日. シンポジウム
 2. 高井俊行, 増田 愛, 前田 努, 小林栄治, 中村 晃 : PIR-B欠損マウスにおけるI型アレルギーの亢進. アレルギー学会総会 (岐阜) 2003年10月24日. シンポジウム

3. 高井俊行, 増田 愛, 前田 努, 中村 晃: FcR および PIR-B によるアレルギーの制御. Inhibition of allergic responses by FcR and PIR-B. 国際痒みシンポジウム大阪 (大阪市) 2003 年 9 月 6 日. シンポジウム
4. 高井俊行: PIR-B 欠損マウスにおける I 型アレルギーの亢進. 第 15 回日本アレルギー学会春期臨床大会 (横浜市) 2003 年 5 月 12 日. シンポジウム
5. 高井俊行: Fc レセプターをはじめとするイムノグロブリン(Ig)-like レセプター (IgLR) 分子群による免疫アレルギー疾患の制御機構. 第 75 回日本薬理学会大会 (福岡市) 2003 年 3 月 24 日. シンポジウム
6. 中村 晃, 小林栄治, 高井俊行: A novel MHC class I recognition system by Paired immunoglobulin-like receptor. 第 27 回日本分子生物学会年会 (神戸市) 2004 年 12 月 8 日. ワークショップ
7. Endo S, Akiyama K, Yada A, Ebihara S, Matsumura K, Maeda T, Nakamura A, Aiba S, Nukiwa T, Takai T: Antigen targeting to Fc γ receptors on bone marrow-derived dendritic cells efficiently elicits humoral response and cytotoxic T lymphocytes In Vivo. International Workshop on Langerhans Cells, Tolyo, Japan, September 2003. ワークショップ
8. 高井俊行: 抑制性 Fc レセプターによる免疫制御—新しい話題—. 第 33 回 日本免疫学会総会・学術集会 (福岡) 2003 年 12 月 9 日. ランチョンセミナー
9. 高井俊行: Fc 受容体などの Ig-Like Receptor 分子群によるアレルギー・自己免疫疾患の制御. 岡山免疫懇話会 (岡山市) 2003 年 3 月 12 日. セミナー
10. 高井俊行: 全身性自己免疫疾患における抑制性 Fc レセプター, Fc γ RIIB の役割について. 千葉県がんセンター (千葉市) 2003 年 2 月 19 日. セミナー

2) 一般演題

1. 中村 晃, 小林栄治, 高井俊行: Paired immunoglobulin-like receptor (PIR) による移植片対宿主病 (GVHD) の制御. 第 34 回 日本免疫学会総会・学術集会 (札幌) 2004 年 12 月 2 日. 口頭発表
2. 竹ヶ原宣子, 熊ノ郷淳, 山本みどり, 高松漂太, 識名 崇, 丸川聡子, 石田 勲, 高井俊行, 菊谷 仁: Sema6D は plexin-A1 を介して免疫細胞を活性化する. 第 34 回 日本免疫学会総会・学術集会 (札幌) 2004 年 12 月 2 日. 口頭発表
3. 乾 匡範, 古賀貴子, 井上和也, 谷口維紹, 高柳 広, 高井俊行: アダプター分子 DAP12 および FcR γ を介する ITAM シグナルは破骨細胞分化に必須である. 第 34 回 日本免疫学会総会・学術集会 (札幌) 2004 年 12 月 2 日. 口頭発表
4. Inoue K, Inui M, Koga T, Taniguchi T, Takayanagi H, Takai T: ITAM-dependent costimulatory signals are essential for the maintenance of bone homeostasis. 第 77 回日本生化学学会大会 (横浜) 2004 年 10 月 14 日. 口頭発表
5. 古賀貴子, 乾 匡範, 末松綾子, 谷口維紹, 高井俊行, 高柳 広: ITAM を介した共刺激シグナルは RANKL による破骨細胞分化に必須である. 日本骨代謝学会 (大阪) 2004 年 8 月 4-7 日. ポスター発表

6. 乾 匡範, 高井俊行: DAPI2 遺伝子欠損マウスの骨形成異常と視床中心性のミエリン形成低下, 劣性遺伝子 Nasu-Hakora との関連について. 第 25 回日本分子生物学会年会(横浜)2003 年 12 月 13 日. 口頭発表
7. 遠藤章太, 海老原伸, 前田 努, 秋山健一, 伊藤 梢, 伊藤由美, 中村 晃, 高井俊行: 温度感受性 SV40 Large T トランスジェニックマウス由来の新規樹状細胞クローンによる強い抗腫瘍活性. 第 33 回 日本免疫学会総会・学術集会(福岡)2003 年 12 月 8 日. ポスター発表
8. 前田 努, 増田 愛, 中村 晃, 高井俊行: Paired Immunoglobulin-like Receptor (PIR)-B によるマスト細胞の恒常的抑制. 第 33 回 日本免疫学会総会・学術集会(福岡)2003 年 12 月 9 日. 口頭発表
9. 兼平雅彦, 伊藤 梢, 伊藤由美, 中村 晃, 高井俊行: 温度感受性 SV40 Large T 抗原トランスジェニックマウスからの株化マスト細胞の樹立ならびに機能解析. 第 33 回 日本免疫学会総会・学術集会(福岡)2003 年 12 月 9 日. ポスター発表
10. OTAKA Yumi, OKAZAKI Taku, WANG Jian, TAKAI Toshiyuki, HONJO Tasuku: Synergistic regulation of autoimmune disease by PD-1 and Fc γ RIIB. 第 33 回 日本免疫学会総会・学術集会(福岡)2003 年 12 月 9 日. ポスター発表
11. 山口 章, 勝山佳代子, 山中正二, 高井俊行, 青木一郎: GM2 Gangliosidosis と FcR: FcR 欠損によるサンドホフ病モデルでの神経症状の改善. 第 33 回 日本免疫学会総会・学術集会(福岡)2003 年 12 月 10 日. ポスター発表
12. 後藤義幸: Fc γ RIIB 欠損マウスを用いた Guillain-Barre 症候群モデルの作製. 日本免疫学会 免疫サマースクール 2003 (淡路島) 2003 年 7 月 28 日. ポスター発表

5. 学会主催など

1. 加齢研ミニシンポジウム: 中枢神経系のダイナミズムと加齢疾患(仙台市・良陵会館)世話人 2003 年 2 月

6. その他

特許出願

1. 高井俊行, 帯刀益夫, 伊藤梢, 伊藤由美, 兼平雅彦: 不死化マスト細胞株. 平成 15 年 8 月 21 日出願. 出願番号: 特願 2003-374844 P029P04 権利者名: 科学技術振興機構
2. 高井俊行, 中村 晃: 移植片対宿主病 (GVHD) モデル動物. 平成 16 年 3 月 5 日出願
3. 高井俊行, 高柳 広, 乾 匡範: 大理石骨病モデル動物. 平成 16 年 3 月 23 日出願. 権利者名: 科学技術振興機構

受賞

1. 高井俊行: イムノグロブリン様レセプターによる免疫制御機構と免疫疾患に関する研究. 第 7 回平成 16 年度日本免疫学会賞 平成 16 年 12 月

病態臓器構築研究分野

担当教授 福 本 学

1. 研究分野紹介

本研究分野は、従来、病理学的研究と診断業務との両者について行ってきた。しかし、研究所附属病院の医学部附属病院との統合をもって、当研究所附属病院に関わる病理診断業務は医学部附属病院病理部へ移管されたが、病理解剖は引き続き協力して行っている。研究面では、現在もヒト腫瘍を中心として、形をみることから形の変化を起こす背景となる物質や遺伝子の変化をとらえ、それを診断あるいは治療の分子標的として実際の医療に役立てることをめざしている。内田助教授は 2003 年 10 月から、学際科学国際高等研究センター（生命・健康）のプロジェクトリーダーを兼務している。疾患がヒトの身体ではどのような変化を起こしているか、何が原因で疾患が発症するかを念頭におきながら、主として以下の課題について行っている。

1. 放射線発癌機構の解明

原爆やチェルノビル原発事故などで、放射線被ばくによって発癌頻度が高くなることは疫学的には知られている。一方、ラジウム温泉は身体に良いと言われることがある。また、世界には自然の放射線の高い地域に、何世代にもわたって健康被害なしに長く住んでいる人々もいる。このように微量放射線の長期被ばくの人体への明確な影響は知られていない。そのため、トロントラスト症を中心として、ヒトにおける長期微量放射線被ばくに特徴的な遺伝子変化を研究している。

2. 抗癌剤や放射線に対する耐性機構の解明

癌細胞の薬剤耐性や放射線耐性は癌治療における大きな問題点の一つである。長期にわたって放射線照射を続けてきた細胞株を用いて、傷害 DNA の修復能、メチル化の変化、薬剤との交差耐性、あるいは発現変化する分子についての研究を進めている。

3. 宇宙病理学

将来、ヒトは宇宙へ飛び出し、そこで生活するようになる。宇宙飛行したラットを用いて肝機能の変化を検討するとともに、重力と放射線の影響を地上実験によって検証している。

4. タンパク質リン酸化異常による疾患発症機構の解明

癌やアルツハイマー病について、リン酸化修飾された蛋白質を調節する分子の探索を行っている。リン酸化調節分子 *pin1* 欠損または高発現マウスの作成、解析と調節分子の構造と機能相関を研究している。

2. 研究報告

1) 英文論文

1. Miyashita H, Mori S, Motegi K, Fukumoto M, Uchida T: Pin1 is overexpressed in oral squamous cell carcinoma and its levels correlate with cyclin D1 overexpression. *Oncol Report* **10**(2) : 455-461, 2003.
2. Jang J, Lee S, Jung Y, Son K, Fukumoto M, Gould VE, Lee I: Malgun (clear) cell change in *Helicobacter pylori* gastritis reflects epithelial genomic damage and repair. *Am J Pathol* **162**(4) : 1203-1211, 2003.
3. Kono K, Ueba T, Takahashi JA, Murai N, Hashimoto N, Myoumoto A, Itoh N, Fukumoto M: In vitro growth suppression of human glioma cells by a 16-mer oligopeptide: a potential new treatment modality for malignant glioma. *J Neurooncol* **63**(2) : 163-171, 2003.
4. Nakayama S, Nakayama K, Takebayashi Y, Hata K, Fujiwaki R, Fukumoto M, Miyazaki K: Allelotypes as potential prognostic markers in ovarian carcinoma treated with cisplatin-based chemotherapy. *Int J Mol Med* **11**(5) : 621-625, 2003.
5. Nakayama K, Takebayashi Y, Hata K, Fujiwaki R, Iida K, Fukumoto M, Miyazaki K: The proliferative activity of ovarian tumors of low malignant potential differs from that of ovarian carcinoma. *Anticancer Res* **23**(6C) : 4657-4662, 2003.
6. Liou YC, Sun A, Ryo A, Zhou XZ, Yu ZX, Huang HK, Uchida T, Bronson R, Bing G, Li X, Hunter T, Lu KP: Role of the prolyl isomerase Pin1 in protecting against age-dependent neurodegeneration. *Nature* **424**: (6948) 556-561, 2003.
7. Miyashita H, Uchida T, Mori S, Echigo S, Motegi K: Expression status of Pin1 and cyclins in oral squamous cell carcinoma: Pin1 correlates with Cyclin D1 mRNA expression and clinical significance of cyclins. *Oncol Rep* **10**(4) : 1045-1048, 2003.
8. Uchida T, Takamiya M, Takahashi M, Miyashita H, Ikeda H, Terada T, Matsuo Y, Shirouzu M, Yokoyama S, Fujimori F, Hunter T: Pin1 and Par14 peptidyl prolyl isomerase inhibitors block cell proliferation. *Chem Biol* **10**(1) : 15-24, 2003.
9. Liu D, Wada I, Tateno H, Ogino D, Li L, Wang L, Kojiro M, Fukayama M, Okabe H, Fukumoto M: Allelotypic characteristics of Thorotrast-induced intrahepatic cholangiocarcinoma: comparison to non-Thorotrast-associated liver cancers. *Radiat Res* **161**(2) : 235-243, 2004.
10. Furukawa M, Nishimura M, Ogino D, Chiba R, Ikai I, Ueda N, Naito S, Kuribayashi S, Moustafa MA, Uchida U, Sawada H, Kamataki T, Funae Y, Fukumoto M: Cytochrome P450 Gene expressions in peripheral blood mononuclear cells in comparison with the liver. *Cancer Sci* **95**(6) : 520-529, 2004.
11. Moustafa MA, Ogino D, Nishimura M, Ueda N, Naito S, Furukawa M, Uchida T, Ikai I, Sawada H, Fukumoto M: Comparative Analysis of ATP-binding cassette (ABC) transporter gene expressions in peripheral blood leukocytes and in the liver with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* **95**(6) : 530-536, 2004.

12. Nakayama K, Takebayashi Y, Hata K, Fujiwaki R, Iida K, Fukumoto M, Miyazaki K : Allelic loss at 19q12 and Xq11-12 predict an adverse clinical outcome in patients with mucinous ovarian tumours of low malignant potential. *Br J Cancer* **90**(6) : 1204-1210, 2004.
13. Nakajima A, Yamamoto Y, Taura K, Hata K, Fukumoto M, Uchinami H, Yonezawa K, Yamaoka Y : Beneficial effect of cepharanthine on overcoming drug-resistance of hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* **24**(3) : 635-45, 2004.
14. Momoi H, Wada Y, Sarumaru S, Tamaki N, Gomi T, Kanaya S, Katayama T, Ootoshi M, fukumoto M : Primary Osteosarcoma of the Breast. *J Jpn Breast Cancer Soc* **11**(4) : 396-400, 2004.
15. Yeh E, Cunnigham M, Arnold H, Chasse D, Monteith T, Ivaldi G, Hahn WC, Stukenberg T, Shenolikar S, Uchida T, Counter CM, Nevins JR, Means AR, Sears R : A signaling pathway controlling myc degradation that impacts oncogenic transformation of human cells. *Nature Cell Biol* **6**(4) : 308-318, 2004.

2) 和文論文

1. 福本 学 : 臓器移植の病理 : 肺移植. 移植 **38**(1) : 42-47, 2003.
2. 福本 学, 松本康男, 上羽哲也, 橋本信夫 : 放射線治療後の二次癌. 放射線生物研究 **38**(4) : 421-435, 2003.
3. 桃井寛仁, 白野純子, 石川稔晃, 大澤和弘, 福本 学 : 肛門管への転移で発見された進行直腸癌の1例. 日本大腸肛門学会雑誌 **56**(8) : 401-405, 2003.
4. 村上裕規, 犬飼 健, 駒井伸也, 阪本真弥, 笹野高嗣, 森 士朗, 篠田 壽, 福本 学 : 卵巣摘出によるカニクイザル顎骨の骨塩量の変化. 東北大歯誌 **22**(1) : 33-38, 2003.
5. 犬飼 健, 村上裕規, 駒井伸也, 阪本真弥, 笹野高嗣, 森 士朗, 篠田 壽, 福本 学 : 卵巣摘出によるカニクイザル顎骨の変化に関する X 線 CT を用いた研究. 東北大歯誌 **22**(1) : 39-42, 2003.
6. 内田隆史 : Pin1 のアルツハイマー病防止機能. BioMedical Quick Review Net **15** : 1-5, 2003.
7. 内田隆史 : 加齢に伴う神経変性から脳を守るプロリルイソメラーゼ Pin1. 医学のあゆみ **207**(3) : 205-206, 2003.
8. 内田隆史 : タンパク質リン酸化の謎を解く鍵 Pin1. Molecular Medicine **40**(4) : 468-474, 2003.
9. 福本 学, 松本康男 : 悪性腫瘍放射線治療後の二次癌 : 全国アンケート調査と症例解析. 癌の臨床 **50**(13) : 1081-1084, 2004.
10. 内田隆史 : Overview リン酸化タンパク質の構造と機能を制御する因子の生物活性, 特集「タンパク質リン酸化調節異常と疾患」. Molecular Medicine **41**(5) : 518-521, 2004.
11. 内田隆史 : リン酸化タンパク質調節因子 Pin1 による癌およびアルツハイマー病の制御, 特集「タンパク質リン酸化調節異常と疾患」. Molecular Medicine **41**(5) : 538-543, 2004.

3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

1) シンポジウム

1. Fukumoto M, Wang L, Liu D, Li L, Shimizu T: Mechanisms of liver carcinogenesis by chronic exposure to alpha-particles from internally deposited thorotrast. 6th International Conference on High Levels of Natural Radiation and Radon Areas, Osaka, Japan, 2004. 9.
2. Fukumoto M, Wang L, Liu D, Shimizu T, Wada I, Ishikawa Y, Mori T: Mechanisms of liver carcinogenesis in patients injected with Thorotrast. 9th International Conference on Health Effects of Incorporated Radionuclides Emphasis on Radium, Thorium, Uranium and Their Daughter Products, Neuherberg, Germany, 2004. 11.

2) 一般演題

1. Liu D, Momoi H, Li L, Ishikawa Y, Fukumoto M: Microsatellite instability in Thorotrast-induced human intrahepatic cholangiocarcinoma. 平成 15 年度 21 世紀 COE プログラム国際シンポジウム, 広島, 2004. 2.
2. Fukumoto M: Analysis of carcinogenic mechanisms of liver cancers induced by chronic exposure to alpha-particles from internally deposited thorotrast. 3th International Workshop on Space Radiation Research and 15th Annual NASA Space Radiation Health Investigator's Workshop, Port Jefferson, New York, 2004. 5.

4. 国内学会での発表

1) シンポジウム, ワークショップ, パネルディスカッション, セミナー

1. 福本 学, 李 立: 放射線治療の口腔癌細胞への影響. 第 5 回癌治療増感研究シンポジウム, 奈良, 2003. 2.
2. 福本 学: トロトラスト胆管細胞がんにおける遺伝子変異の解析. 低線量放射線安全評価専門委員会合同会合プログラム, 東京, 2003. 2.
3. 福本 学, 石川雄一, 森武三郎, 立野紘雄: LOH 解析からみたトロトラスト症胆管細胞癌の発生. 第 92 回日本病理学会, 福岡, 2003. 4.
4. 福本 学: 悪性腫瘍放射線治療後の二次癌: 全国アンケート調査と症例解析. 第 33 回日本医学放射線学会生物部会放射線による制癌シンポジウム, 金沢, 2003. 7.
5. 内田隆史: 加齢 Pin1-KO マウスが示唆した Pin1 によるタウ蛋白質のリン酸化および構造変化の防止. 第 124 回日本薬学会, 大阪, 2004. 3.
6. 王 璐, 石川雄一, 立野紘雄, 長谷川匡, 森武三郎, 福本 学: トロトラスト症肝血管肉腫における網羅的ヘテロ接合性消失の解析. 第 93 回日本病理学会, 札幌, 2004. 6.
7. 王 璐, 石川雄一, 立野紘雄, 長谷川匡, 森武三郎, 清水 隆, 福本 学: トロトラスト症肝血管肉腫における網羅的ヘテロ接合性消失の解析. 第 63 回日本癌学会, 福岡, 2004. 9.
8. 福本 学: 卵巣上皮性低悪性腫瘍 (LMP) は境界悪性か. 第 63 回日本癌学会, 福岡, 2004. 9.

9. 内田隆史：微小管の重合・脱重合：原子から細胞そして個体へ「癌・アルツハイマー病とリン酸化調節因子 Pin1 の役割」。第 42 回日本生物物理学会，京都，2004. 12.

2) 一般演題

1. 鈴木倫子，古川元庸，千場良司，福本 学：末梢白血球のチトクローム P450 遺伝子発現は肝機能を反映するか。第 92 回日本病理学会，福岡，2003. 4.
2. 福本 学，劉 鐸，王 璐，李 立，内田隆史，立野紘雄：トロトラスト症肝癌の発生：トロトラスト肝内分布からの考察。第 62 回日本癌学会，名古屋，2003. 9.
3. 高橋護人，秋山弘匡，藤森文啓，福本 学，村上康文，高橋勝彦，内田隆史：プロリルイソメラーゼ Pin1 は遺伝子傷害の後でリン酸化 p53 と結合して MDR と MRP 遺伝子の発現を上昇させる。第 62 回日本癌学会，名古屋，2003. 9.
4. 古川元庸，荻野大助，鈴木倫子，内田隆史，舩江良彦，福本 学：ヒト末梢血チトクローム P450 遺伝子発現は肝のそれを反映するか。第 62 回日本癌学会，名古屋，2003. 9.
5. 中山健太郎，竹林勇二，藤脇律人，奏 幸吉，福本 学，宮崎康二：卵巣癌における Loss of Heterozygosity の予後因子としての重要性。第 62 回日本癌学会，名古屋，2003. 9.
6. 内田隆史，宮下 仁，池田壽文，高橋護人，高宮万里，森 士朗，横山茂之，寺田 透，松尾 洋，白水美香子，村上康文，福本 学，藤森文啓：Pin1 ペプチジルプロリルイソメラーゼ阻害剤による細胞増殖抑制。第 62 回日本癌学会，名古屋，2003. 9.
7. 高橋護人，秋山弘匡，藤森文啓，高橋勝彦，福本 学，内田隆史：プロリルイソメラーゼ Pin1 は遺伝子傷害で生じるリン酸化 p53 の機能を調節して，MRP1 遺伝子の発現を低下させる。第 62 回日本癌学会，名古屋，2003. 9.
8. 石川雄一，神代正道，福本 学，森武三郎，ザイツェバ エカテリーナ，ニファトフ アナトリー：Thorotrast 被注入者と Mayak 労働者に発生した肝悪性腫瘍の病理学的比較。第 46 回日本放射線影響学会，京都，2003. 10.
9. 王 璐，荻野大助，李 立，石川雄一，森武三郎，福本 学：トロトラスト症に発生した肝血管肉腫におけるヘテロ接合性 (LOH) の解析。第 46 回日本放射線影響学会，京都，2003. 10.
10. 秋山弘匡，辛 龍雲，長瀬隆弘，内田隆史：リン酸化 Tau の構造と機能を変える酵素 Pin1-WW ドメインのホモログ GAS-7 の機能解析。第 26 回分子生物学会，神戸，2003. 12.
11. 古川元庸，福本 学：肝癌患者の肝と末梢血における ATP-binding Cassette (ABC) トランスポーター遺伝子発現。第 93 回日本病理学会，札幌，2004. 6.
12. 古川元庸，荻野大助，内田隆史，福本 学：肝癌患者の肝と末梢血における ATP-binding Cassette (ABC) トランスポーター遺伝子発現。第 63 回日本癌学会，福岡，2004. 9.
13. 李 立，清水 隆，福本 学：抗アポトーシス分子 Apollon は口腔扁平上皮癌の放射線抵抗性に関与するか。第 47 回日本放射線影響学会，長崎，2004. 11.
14. 王 璐，清水 隆，石川雄一，立野紘雄，長谷川匡，森武三郎，福本 学：トロトラスト症肝血管肉腫におけるヘテロ接合性消失およびマイクロサテライト不安定性の解析。第 47 回日本放射線影響学会，長崎，2004. 11.
15. 島崎精恵，高橋勝彦，内田隆史，富田基郎：Pin1 欠損マウス線維芽細胞の UV 照射ダメージに対

する応答性の解析. 第 77 回日本生化学会, 横浜, 2004. 10.

16. 島崎精恵, 高橋勝彦, 内田隆史, 富田基郎: Pin1 欠損マウス線維芽細胞の抗腫瘍化合物に対する応答性の解析. 第 77 回日本生化学会, 横浜, 2004. 10.
17. 藤森文啓, 高橋護人, 鈴木 真, 秋山弘匡, 内田隆史: プロリルイソメラーゼ Pin1 は転写因子 CREB の活性を調節している. 第 27 回日本分子生物学会, 神戸, 2004. 12.
18. 上家勝芳, 荻野大助, 徳武巧記, 金 勇彪, 秋山弘匡, 松澤 洋, 内田隆史: DNA-転写因子複合体形成の QCM 技術による解析. 第 27 回日本分子生物学会, 神戸, 2004. 12.
19. 秋山弘匡, 辛 龍雲, 内田千代子, 北本哲之, 内田隆史: プロピルイソメラーゼ Pin1 はアミロイド β 産生を調節しリチウムによる抑制に介在してる. 第 27 回日本分子生物学会, 神戸, 2004. 12.

5. 学会主催等

1. 福本 学: 放射線影響と発癌: ゲノムダイナミズムから固体ダイナミズムへ. 第 30 回加齢研シンポジウム, 仙台, 2003. 12.

6. その他

1) 国際特許

1. Tamura G, Ando K, Magae J, Uchida T: New ligands of nuclear receptor. US Patent No. 06605639, 2003. 8. 12.

2) 日本特許 (公開特許公報)

1. 内田隆史: スクリーニング方法. 特願 2004-23028, 2004.

3) その他

1. 福本 学: 分子生物学・免疫学 キーワード辞典 (第二版) (永田和宏 他編). 医学書院 (項目分担), 2003.

病態計測制御研究分野

担当教授 山 家 智 之

1. 研究分野紹介

抗酸菌病研究所においては、結核などにフォーカスをおいた研究を行うという特殊性から、呼吸音や心音の研究は早くから行われてきた。特に、東北大学ならではの学部垣根のない医工学研究にこの方向性は花開き、呼吸音、心音等の電氣的描写の研究から、世界でも初めての超音波心臓断層法の開発研究に結びつき、抗酸菌病研究所は戦後の医学界において ME 研究のメッカとなった。かかる背景を元に昭和 53 年、内科学部門の ME 研究室を主宰してきた田中元直助手が教授に昇任することによって電子医学部門が発足した。田中教授は世界初の超音波診断装置の開発と言う成果を元にドップラ法の開発、超音波顕微鏡の発明等、診断的 ME 機器の開発臨床研究を精力的に進めるとともに、更に治療における ME の展開を求め医学部胸部外科学教室から仁田新一助手を助教授として招聘、医工学研究における診断と治療の両輪が整った。昭和 60 年には胸部外科学教室との協力で日本最初の補助人工心臓臨床応用の成功例を得るとともに、日本で開発された空気圧駆動型補助人工心臓臨床治験の中心となって事務局を担当し、世界でも最初となった製造認可を得ることに成功した。こうして抗酸菌病研究所における医工学研究も軌道に乗り、加齢医学研究所への改組に伴って「病態計測制御分野」へ名称を変更した。平成 8 年には田中教授の東北厚生年金病院院長への栄転を経て、仁田新一助教授が教授に昇任した。仁田教授は平成 10 年から 13 年まで東北大学副学長を併任し、その間、教室の研究は山家智之助教授が指導した。平成 16 年 1 月、山家智之助教授が教授に昇任し、現在に至っている。

臨床研究も附属病院心臓血管外科の外来や病棟等で診療に従事して超音波検査並びに心臓カテーテル検査等を担当することにより更に活発に繰り広げている。西條芳文助教授は、田中名誉教授の伝統を受け継いで超音波顕微鏡の研究並びにドップラ法による臨床研究を更に精力的に進めるとともに、附属病院では心臓外科手術の術中エコーを担当し、手術成績向上に貢献するとともに、肺移植、心臓移植の臨床時にも術中エコー検査を担当した。

循環器病学におけるカテーテル検査や冠動脈形成術は当教室が特に重点的に教育してきた所ではあるが、東北厚生年金病院、仙台社会保険病院、宮城社会保険病院、県立循環器呼吸器病センター、県立ガンセンター、公立深谷病院、公立黒川病院、仙南病院などへ医師を派遣し、教室の OB の先生方と協力しながら臨床の現場で活発に臨床研究を展開し、教育をお願いするとともに、地域医療にも大きく貢献している。

医工学研究における研究成果をベースに、文部科学省の世界的研究教育拠点（トップ 30）である、21 世紀 COE プログラム「バイオナノテクノロジー基盤未来医工学」の事業推進者に、山家教授が選定され、推進研究分野に参加しており、COE 研究員としてカナダのオタワハート研究所から Wang Qingtian 博士を招聘した。また厚生労働科学研究費補助金萌芽の先端医療技術推進研究事業ナノメディシン研究分野に「ナノテク集積型人工心筋」の研究が選定され、白石泰之博士を早稲田大学より招聘した。更に平成 16 年からは成果活用宮城プラザに「ナノテク人工食道プロジェクト」を発足させ、北海道大学から関根一光博士を招聘した。この他に医薬品機構からの大型研究予算「波動型人工心臓の実用化研究」などの獲得にも成功し、科学技術振興調整費では我々が発案した「人工括約筋」プロジェクトが進められている。このように東北大学に各種の人工内臓開発プロジェクトを立ち上げ、競争的資金を得て精力的に進めている。

平成 16 年には、東北大学に先進医工学研究機構も発足し東北大学に医工学を盛り上げる機運が熟しつつある。21 世紀 COE と併せ、大学院研究科としての医工学研究科構想や医工学研究センター構想なども提案されており、この方向性はますます発展が期待される。本分野も、新しいスタッフも加え、我が国を代表する医工学研究施設としてますます充実した研究体制を整えつつある。

現在の主たる研究

電子医学部門の時代から医用生体工学関連の研究が多いことはもちろんであるが、加齢医学研究所の統合前から、山家智之教授、西條芳文助教授が医学部附属病院と兼担となり、諸先輩方が活躍する関連病院も交え臨床研究も充実しつつある。

1) 人工臓器の開発研究と臨床

- 全置換型人工心臓の開発
- 完全埋め込み型振動流補助人工心臓の開発
- 超小型軸流ポンプの開発
- 遠心型埋め込み型補助人工心臓の研究
- 無拍動人工心臓制御システムの開発
- 自律神経活動による人工心臓制御
- ナノテク人工心筋の開発
- 埋め込み型てんかん制御装置
- 皮膚焼却治療装置の開発
- 人工括約筋の開発
- 人工食道の研究

2) 加齢疾患の病態の解明

生体のゆらぎの解析による加齢評価
カオス理論を応用した加齢現象の制御
人工臓器を用いた加齢モデルの確立
加齢に伴う自律神経機能の変動の解析
超音波心臓診断学による加齢の評価

3) 超音波学

超音波顕微鏡による動脈硬化組織、血管内皮細胞の音響特性計測
血管内超音波法による冠動脈内応力分布、冠動脈の弾性計測
微弱超音波照射による血管内皮細胞での NO 産生の制御
超音波ナイフによる細胞内カルシウムウェーブの発生、
超音波コントラスト剤の基礎特性の計測

4) 再生医療

末梢血管再生療法の開発
心筋血流再生療法の開発
消化管再生用新素材開発
気管・気管支再生用新素材開発
新しい生体親和性超弾性合金スキャフォールドによる再生医療

5) 臨床的研究

臨床用空気圧駆動型補助人工心臓の臨床治験
ホルター心電図カオス解析による突然死の予測
フラクタル次元解析による自律神経機能評価
マルチメディア技術を応用したバーチャル PTCA
インターネットの応用による医学教育支援システム
虚血性心疾患の核医学的診断
心エコーデータを元にした流線表示方法による心臓内血流の可視化
3次元超音波法による大動脈弁逆流の成因の検討
経食道心エコー法による心移植患者、肺移植患者の心・肺血流の計測
加齢現象と動脈硬化症に関する日露国際共同研究
心臓移植と動脈硬化に関する日中国際共同研究

2. 研究報告

1) 著書 (英文・和文)

1. Vascular Ultrasound. Saijo Y, van der Steen AFW. ed. Springer-Verlag, Tokyo, 2003.
2. Ultrasonic Methods for Material Characterization. Kundu T ed. Lavoisier, 2003.
3. Ultrasonic Nondestructive Evaluation: Engineering and Biological Material Characterization. Kundu T ed. CRC Press, 2003.

2) 英文論文

1. Yambe T, Shiraishi Y, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Sato F, Matsuki H, Esashi M, Haga Y, Maruyama S, Takagi T, Luo Y, Okamoto E, Kubo Y, Osaka M, Nanka S, Saijo Y, Mibiki Y, Yamaguchi T, Shibata M, Nitta S. Artificial myocardium with an artificial baroreflex system using nano technology. *Biomed Pharmacother*, **57** Suppl 1: 122s-125s, 2003.
2. Yambe T, Yoshizawa M, Fukudo S, Fukuda H, Kawashima R, Shizuka K, Nanka S, Tanaka A, Abe K, Shouji T, Hongo M, Tabayashi K, Nitta S. Can personality traits predict pathological responses to audiovisual stimulation?. *Biomed Pharmacother*, **57** Suppl 1: 83s-86s, 2003.
3. Yambe T, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Tabayashi K, Nitta S. Non-linear dynamic analysis of hemodynamic behavior during virtual reality immersion. *Biomed Pharmacother*, **56** Suppl 2: 367s-369s, 2003.
4. Yambe T, Abe Y, Isoyama T, Tabayashi K, Nanka S, Imachi K, Nitta S. Non-linear dynamic analysis of hemodynamic parameters in an undulation type artificial heart system. *Biomed Pharmacother*, **56** Suppl 2: 364s-366s, 2003.
5. Yambe T, Yoshizawa M, Taira R, Tanaka A, Tabayashi K, Sasada H, Nitta S. Chaos attractors of ventricular elastance to evaluate cardiac performance. *Artif Organs*, Jan; **27**(1): 104-7, 2003.
6. Tanaka A, Yoshizawa M, Abe K, Takeda H, Yambe T, Nitta S. In vivo test of pressure head and flow rate estimation in a continuous-flow artificial heart. *Artif Organs*, **27**(1): 99-103, 2003.
7. Olegario PS, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Takeda H, Yambe T, Nitta S. Outflow control for avoiding atrial suction in a continuous flow total artificial heart. *Artif Organs*, **27**(1): 92-8, 2003.
8. Yambe T, Shiraishi S, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Sato F, Matsuki H, Haga Y, Maruyama S, Takagi T, Luo Y, Okamoto E, Kubo Y, Osaka M, Nanka S, Saijo Y, Mibiki Y, Yamaguchi T, Shibata M, Nitta S: Artificial myocardium with an artificial baroreflex system using nano technology. *Biomed & Pharmacother* 2003 **57**, 122-125, 2003.
9. Saijo Y, Hozumi N, Kobayashi K, Lee C, Nagao M, Ohtsuki S, Tanaka M, Sasaki H, Tanaka M. Fast Fourier transform acoustic microscopy for biological tissues. *Ultrasound Med Biol*, Vol. **29**, No. 5S, S20, 2003.
10. Saijo Y, Kobayashi K, Arai H, Nemoto Y, Nitta S. Pocket-size echo connectable to a personal

- computer. *Ultrasound Med Biol*, Vol. **29**, No. 5S, S54, 2003.
11. Saijo Y, Tanaka A, Owada N, Akino Y, Nitta S. Intravascular tissue velocity imaging of coronary artery. *Ultrasound Med Biol*, Vol. **29**, No. 5S, S173, 2003.
 12. Sasaki H, Saijo Y, Tanaka M, Nitta S. Influence of tissue preparation on the acoustic properties of tissue sections at high frequencies. *Ultrasound Med Biol*, Vol. **29**, No. 9, 1367-72, 2003.
 13. Ultrasonic measurement of micro-acoustic properties of the biological soft materials. Saijo Y. *Ultrasonic Methods for Material Characterization*, Lavoisier, 39-58, 2003.
 14. Evaluation of atherosclerosis by acoustic microscopy. Saijo Y. *Vascular Ultrasound*, Springer-Verlag Tokyo, 310-326, 2003.
 15. Clinical applications of ultrasonic nondestructive evaluation. Saijo Y. *Ultrasonic Nondestructive Evaluation: Engineering and Biological Material Characterization*, CRC Press, 783-812, 2003.
 16. Saijo Y, Miyakawa T, Sasaki H, Tanaka M, Nitta S. Acoustic properties of aortic aneurysm obtained with scanning acoustic microscopy. *Ultrasonics*, Vol. **42**, No. 1-9, 695-698, 2004.
 17. Saijo Y, Nitta S, Kobayashi K, Arai H, Nemoto Y. Development of an ultra-portable echo device connected to USB port. *Ultrasonics*, Vol. **42**, No. 1-9, 699-703, 2004.
 18. Hozumi N, Yamashita R, Lee CK, Nagao M, Kobayashi K, Saijo Y, Tanaka M, Tanaka N, Ohtsuki S. Time-frequency analysis for pulse driven ultrasonic microscopy for biological tissue characterization. *Ultrasonics*, Vol. **42**, No. 1-9, 717-722, 2004.
 19. Saijo Y, Tanaka A, Owada N, Akino Y, Nitta S. Tissue velocity imaging of coronary artery by rotating-type intravascular ultrasound. *Ultrasonics*, Vol. **42**, No. 1-9, 753-757, 2004.
 20. Sano H, Saijo Y, Kokubun S. Material properties of the supraspinatus tendon at its insertion - A measurement with the scanning acoustic microscopy. *J Musculoskeletal Res* Vol. **8**, No. 1; 29-34, 2004.
 21. Suzuki S, Hao B, Matsuda Y, Tabata T, Hoshikawa Y, Saijo Y, Kondo T. Paclitaxel prevents loss of pulmonary endothelial barrier integrity during cold preservation. *Transplantation* Vol. **78**, No. 4; 524-529, 2004.
 22. Saijo Y, Miyakawa T, Sasaki H, Tanaka M, Nitta S. Acoustic and mechanical properties of aortic aneurysms assessed by scanning acoustic microscopy. *Acoustical Imaging* Vol. **27**; 479-483, 2004.
 23. Hozumi N, Yamashita R, Lee C-K, Nagano M, Kobayashi K, Saijo Y, Tanaka M, Tanaka N, Ohtsuki S. Ultrasonic sound speed microscope for biological tissue characterization driven by nanosecond pulse. *Acoustical Imaging* Vol. **27**, 495-501, 2004.
 24. Saijo Y, Tanaka A, Sasaki H, Iwamoto T, Santos Filho E, Yoshizawa M, Yambe T. Basic ultrasonic characteristics of atherosclerosis measured by intravascular ultrasound and acoustic microscopy. *International Congress Series* **1274**, 116-121, 2004.
 25. Yambe T, Sekine K, Shiraishi Y, Watanabe M, Shibata M, Yamaguchi T, Quintian W, Duan X, Jian LH, Yoshizawa M, Tanaka A, Matsuki H, Sato F, Haga Y, Esashi M, Tabayashi K, Mitamura Y, Sasada H, Sato E, Saijo Y, Nitta S. Addition of rhythm to non-pulsatile circulation. *Biomed Pharmacother.* **58** Suppl1: S145-9, 2004.

26. Wang Q, Yambe T, Shiraishi Y, Esashi M, Haga Y, Yoshizawa M, Sato F, Matsuki H, Imachi K, Abe Y, Sasada H, Nitta S: Component engineering for an implantable system *Artif Organs*, **28** (10), 869-873, 2004.
27. Yambe T, Yoshizawa M, Saijo Y, Yamaguchi T, Shibata M, Konno S, Nitta S, Kuwayama T. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI). *Biomed Pharmacother*. **58** Suppl 1: S95-8, 2004.
28. Yambe T, Kovalev YA, Milyagina IA, Milyagin VA, Shiraishi Y, Yoshizawa M, Saijo Y, Yamaguchi T, Shibata M, Nitta S. A Japanese-Russian collaborative study on aging and atherosclerosis. *Biomed Pharmacother*. **58** Suppl 1: S91-4, 2004.
29. Liu H, Yambe T, Sasada H, Nanka S, Tanaka A, Nagatomi R, Nitta S. Comparison of heart rate variability and stroke volume variability. *Auton Neurosci*, **116**(1-2): 69-75, 2004.
30. Yambe T, Abe Y, Imachi K, Shiraishi Y, Shibata M, Yamaguchi T, Wang Q, Duan X, Liu H, Yoshizawa M, Tanaka A, Matsuki H, Sato F, Haga Y, Esashi M, Tabayashi K, Mitamura Y, Sasada H, Umezu M, Matsuda T, Nitta S. Development of an implantable undulation type ventricular assist device for control of organ circulation. *Artif Organs*, **28**(10): 940-4, 2004.
31. Wang Q, Yambe T, Shiraishi Y, Esashi M, Haga Y, Yoshizawa M, Sato F, Matsuki H, Imachi K, Abe Y, Sasada H, Nitta S. Component engineering for an implantable system. *Artif Organs*, **28** (10): 869-73, 2004.
32. Wang Q, Yambe T, Shiraishi Y, Duan X, Nitta S, Tabayashi K, Umezu M. An artificial myocardium assist system: electrohydraulic ventricular actuation improves myocardial tissue perfusion in goats. *Artif Organs*, **28**(9): 853-7, 2004.
33. Luo Y, Takagi T, Okuyama T, Amae S, Wada M, Nishi K, Kamiyama T, Yambe T, Matsuki H. Functional evaluation of an artificial anal sphincter using shape memory alloys. *ASAIO J*, **50**(4): 338-43, 2004.
34. Ono T, Miyamura M, Yasuda Y, Ito T, Saito T, Ishiguro T, Yoshizawa M, Yambe T. Beat-to-beat evaluation of systolic time intervals during bicycle exercise using impedance cardiography. *Tohoku J Exp Med*. **203**(1): 17-29, 2004.
35. Ono T, Yasuda Y, Ito T, Barros AK, Ishida K, Miyamura M, Yoshizawa M, Yambe T. Validity of the adaptive filter for accurate measurement of cardiac output in impedance cardiography. *Tohoku J Exp Med*, **202**(3): 181-91, 2004.
36. Tanaka A, Yoshizawa M, Abe K, Takeda H, Yambe T, Nitta S, Abe Y, Chinzei T, Imachi K. Open-loop analysis of transfer characteristics from blood pressure to heart rate using an effectively total artificial heart. *Artif Organs*, **28**(1): 109-14, 2004.
37. Nishi K, Kamiyama T, Wada M, Amae S, Ishii T, Takagi T, Luo Y, Okuyama T, Yambe T, Hayashi Y, Ohi R. Development of an implantable artificial anal sphincter using a shape memory alloy. *J Pediatr Surg*, **39**(1): 69-72, 2004.
38. Yambe T, Nanka SS, Shiraishi Y, Tanaka A, Yoshizawa M, Abe K, Tabayashi K, Takeda H, Nitta S. Recording vagal nerve activity for the control of an artificial heart system. *ASAIO J*. **49**(6):

698-700, 2004.

39. Wang QT, Tomoyuki Y, Shiraishi Y, Duan X, Liu H, Nitta S: Electro Hydraulic Artificial Myocardium (EHAM) improves the myocardial perfusion. *J Artif Organs*, **28**(9), 853-857, 2004.

3) 和文論文

1. 山家智之, 白石泰之, 井口篤志, 田林晄一, 芳賀洋一, 江刺正喜, 吉澤 誠, 田中 明, 松木英敏, 佐藤文博, 川野聡恭, 羅 雲, 高木敏行, 早瀬敏幸, 圓山重直, 王 慶田, 段 旭東, 仁田新一, 岡本英治, 久保 豊, 大坂元久, 梅津光生. ナノテク集積人工心筋開発プロジェクト. 循環制御, **24**(2), 111-117, 2003.
2. 山家智之, 藺部太郎, 白石泰之, 段 旭東, 仁田新一, ユーリ・A・コバレフ, ビクター・A・ミラーゲン. 日本人とロシア人の健常者における脈派伝播速度比較, エレクトロニクスの臨床, **74**, 59-70, 2003.
3. 尾添明之. 無拍動流両心バイパスの血圧反射制御と血圧の揺らぎに関する研究. 加齢医学研究所雑誌, **54**(3), 195-215, 2003.
4. 段旭東. 視聴覚刺激が生体の自律神経機能に及ぼす影響. 加齢医学研究所雑誌, **54**(3), 169-193, 2003.
5. 宮川利史. 動脈瘤の超音波組織性状診断. 加齢医学研究所雑誌, **54**(3), 155-167, 2003.
6. 三引義明. 左心補助循環時の心筋組織血流量の検討. 加齢医学研究所雑誌, **54**(3), 144-153, 2003.
7. 西條芳文. 超音波による心血管系の組織診断. 加齢医学研究所雑誌, **54**(3), 93-105, 2003.
8. 南家俊介. 完全人工心臓制御のための覚醒下迷走神経活動電位の定量的解析. 加齢医学研究所雑誌, **54**(3), 123-140, 2003.
9. 西條芳文. 高周波数超音波による心血管系の組織診断. *Med Imag Tech*, **21**(2), 101-105, 2003.
10. 山家智之. 21世紀 COE: バイオナノテクノロジー基盤未来医工学—加齢医学研究所におけるナノテク医工学研究の新展開を目指して—. 加齢医学研究所雑誌, **54**(3), 79-92, 2003.
11. 白石泰之. バイオ・マイクロ・マニピュレータとその応用, 未来医学「未来医学事典」, 未来医学 No. 18, 73-78, 2003.
12. 西條芳文. 超音波による心血管系の組織診断. 加齢医学研究所雑誌 Vol. **54**, No. 3, 93-105, 2003.
13. 西條芳文, 佐々木英彦, 宮川利史, 穂積直裕, 小林和人, 大槻茂雄, 田中直彦, 田中元直, 仁田新一. FFT 超音波顕微鏡による心移植モデルの音響特性計測. 超音波医学 Vol. **30**, S175, 2003.
14. 西條芳文, 小林和人, 新井 均, 根本由記子, 仁田新一. PC 接続可能な超小型超音波診断装置の開発. 超音波医学 Vol. **30**, S243, 2003.
15. 大和田直樹, 西條芳文, 田中 明, 秋野能久, 仁田新一. Tissue Velocity Imaging によるブラーク性状の定量化に関する検討. 超音波医学 Vol. **30**, S265, 2003.
16. 宮川利史, 西條芳文, 佐々木英彦, 田中元直, 仁田新一. 超音波顕微鏡による腹部大動脈の組織性状診断. 超音波医学 Vol. **30**, S266, 2003.
17. 西條芳文. 高周波数超音波による心血管系の組織診断. *Med Imag Tech* Vol. **21**, No. 2, 101-105,

2003.

18. 西條芳文. 超音波顕微鏡. 日本 AEM 学会誌 Vol. 11, No. 1, 8-11, 2003.
19. 西條芳文. 血管内超音波法及び超音波顕微鏡による動脈硬化の組織診断. 超音波 TECHNO Vol. 15, No. 5; 69-75, 2003.
20. 佐野博高, 国分正一, 西條芳文. 超音波顕微鏡による軟組織の物理特性の計測. 整形・災害外科 Vol. 46, No. 11, 1379-1383, 2003.
21. 西條芳文, 佐々木英彦. 新しいブラーク評価法. ③超音波顕微鏡. Coronary Intervention Vol. 2, No. 4, 472-477, 2003.
22. 西條芳文, 小林和人, 佐々木英彦, 福岡功史, 穂積直裕, 田中直彦. 超音波顕微鏡の医学的有用性. 超音波医学 Vol. 31; S121, 2004.
23. 西條芳文, 田中 明, 岩本貴宏, サントスエスメラルド, 吉澤誠. 血管内超音波法による冠動脈 2 次元組織速度表示方法の開発. 超音波医学 Vol. 31; S166, 2004.
24. 西條芳文. Expertise 不安定ブラークの性状を識る Intravascular tissue velocity imaging. Heart View Vol. 8, No. 10; 80-83, 2004.
25. 山家智之, 堀義 生, 白石泰之, 井口篤志, 田林暁一, 仁田新一ほか: ナノテクノロジーを応用した人工臓器開発ーナノテク人工食道とナノテク人工心筋ー, ナノ学会会報, 2(2), 104-122, 2004.
26. 山家智之, 白石泰之, 渡邊 誠, 関根一光, 洪 蘭, 段 旭東, 王 慶田, 劉 紅箭, 仁田新一, 金野 敏, 桑山貴志, 田林暁一: 心理傾向性格スケーリングと脈波伝播速度, エレクトロニクスの臨床 (別冊), 1-16, 2005.
27. 山家智之, 堀 義生, 白石泰之, 仁田新一, 本間大ほか: ナノテクを応用した人工臓器開発の新しい地平, 未来材料, 4(8), 30-37, 2004.
28. 山家智之, 堀 義生, 渡邊 誠, 白石泰之, 井口篤志, 田林暁一, 芳賀洋一, 江刺正喜, 吉澤 誠, 田中 明, 松木英敏, 佐藤文博, 川野聡恭, 羅 雲, 高木敏行, 早瀬敏幸, 圓山重直, 仁田新一, 佐々田比呂志, 佐藤英明, 宮田 剛, 里見 進, 本間 大, 前田 剛: 形状記憶合金アクチュエータを応用した人工食道開発, 日本 AEM 学会誌, Vol. 12 No. 2, 10-15, 2004.
29. 白石泰之, 山家智之, 関根一光, 西條芳文, 渡邊 誠, 柴田宗一, 山口 済, 王 慶田, 段 旭東, 劉 紅箭, 仁田新一, 岡本英治, 吉澤 誠, 田中 明, 小川大祐, 佐藤文博, 松木英敏, 川野聡恭, 羅 雲, 堀 義生, 田林暁一, 高木敏行, 早瀬敏幸, 圓山重直, 佐々田比呂志, 梅津光生, 本間 大: 新しい人工心筋システムの開発, 日本 AEM 学会誌, Vol. 12, No. 2, 2004.

3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

1) 特別講演

1. Saijo Y. High Frequency Ultrasonic Tissue Characterization of Atherosclerosis and the Application to Assessment of Biomechanics. Invited lecture at Laboratoire de Biorhéologie et d'ultrasonographie médicale (LBUM), Centre hospitalier de l'Université de Montreal, Hopital Notre-Dame, Montreal, Canada on May 30, 2003.

2. Yambe T. Biomedical engineering cooperative research of Russia and Japan, 2nd Japan-Russia cooperative Scientific Conference of Atherosclerosis, Smolensk Medical Academy, Russia, Aug.29, 2003.
3. Saijo Y. Ultrasonic tissue characterization of atherosclerosis 2004. Invited lecture at Erasmus University, The Netherlands on Jan 6, 2004.
4. Yambe T. Artificial Organ Research in 21st COE in Tohoku University, Invited Lecture for the Artificial Organ Laboratory in Baylor Collage, Baylor College of Medicine, USA, Jan. 30, 2004.
5. Shiraishi Y. Development of an artificial myocardial assist system in Tohoku University, Invited Lecture for the Artificial Organ Laboratory in Baylor Collage, Baylor College of Medicine, USA, Jan.30,2004.
6. Yambe T. Complex dynamics in Artificial Organs, Invited lecture of the New England Complex Dynamics Institute, Invited lecture of the New England Complex Dynamics Institute, Boston, USA, Feb 3, 2004.
7. Yambe T. Development of the artificial organs with shape memory alloy actuators, Invited lecture of the First International Symposium on Intelligent Artifacts and Bio-systems, Feb. 25, 2004.
8. Yambe T. BioNanoMedical Engineering Research in 21 COE program of Tohoku University, Beijing, China, April 17, 2004.
9. Saijo Y. Basic ultrasonic characteristics of atherosclerosis measured by intravascular ultrasound and acoustic microscopy. 7th Congress of the Asian Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. May 19, 2004.
10. Yambe T. 21COE Bioengineering program in Tohoku University, Special lecture of 3rd International Symposium on Organ Replacement, July 30, 2004.
11. Saijo Y : Biomedical Applications of Acoustic Microscopy. Invited lecture at Erasmus University, The Netherlands on Nov 18, 2004.
12. Saijo Y : Biomedical Applications of Acoustic Microscopy. Invited lecture at St. Radboud University, The Netherlands on Nov 21, 2004.
13. Saijo Y : Biomedical Applications of Acoustic Microscopy. Invited lecture at Ruhr Universitat at Bochum, Germany on Nov 22, 2004.

2) シンポジウム, ワークショップ, パネルディスカッションなど

1. Yambe T. Artificial Organ Development using Nanotechnology. The 3rd International Symposium on NanoTechnology, Feb, 21, 2005.

3) 一般演題

1. Saijo Y, Miyakawa T, Sasaki H, Tanaka M, Nitta S. Acoustic and mechanical properties of aortic aneurysm assessed by scanning acoustic microscopy. 27th International Symposium on Acoustical

- Imaging, Saarbrücken, Germany. Mar 24, 2003.
2. Saijo Y, Hozumi N, Kobayashi K, Lee C, Nagao M, Ohtsuki S, Tanaka M, Sasaki H, Tanaka M. Fast Fourier transform acoustic microscopy for biological tissues. 10th Congress of the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology. Montreal, Canada, Jun 2, 2003.
 3. Saijo Y, Kobayashi K, Arai H, Nemoto Y, Nitta S. Pocket-size echo connectable to a personal computer. 10th Congress of the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology. Montreal, Canada, Jun 2, 2003.
 4. Saijo Y, Tanaka A, Owada N, Akino Y, Nitta S. Intravascular tissue velocity imaging of coronary artery. 10th Congress of the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology. Montreal, Canada, Jun 2, 2003.
 5. Yambe T. Artificial Sphincter by the use of shape memory alloy. 46th Annual Conference of an America Society for Artificial Internal Organs, June 21, 2003
 6. Shiraishi Y. Project "Artificial Myocardium". 1st Int Sympo of Medical Engineering in Russia and Japan, Sendai, Jul 2003.
 7. Saijo Y, Tanaka A, Owada N, Akino Y, Nitta S. Tissue velocity imaging of coronary artery by rotating-type intravascular ultrasound. Ultrasonics International 03. Granada, Spain, Jul 2, 2003.
 8. Saijo Y, Miyakawa T, Sasaki H, Tanaka M, Nitta S. Acoustic properties of aortic aneurysm obtained with scanning acoustic microscopy. Ultrasonics International 03. Granada, Spain, Jul 2, 2003.
 9. Saijo Y, Kobayashi K, Arai H, Nemoto Y, Nitta S. Development of an ultra-portable echo device connected to USB port. Ultrasonics International 03. Granada, Spain, Jul 2, 2003.
 10. Yambe T. Pulsation device for rotary blood pumps, 11th Congress of the International Society for Rotary Blood pumps, Aug. 31, 2003.
 11. Yambe T. Component engineering for rotary blood pump. 11th Congress of the International Society for Rotary Blood pumps, Aug. 31, 2003.
 12. Shiraishi Y. Development of a mechanical myocardial assist system for ventricular support, XXX ESAO Congress, Aachen, Aug 2003.
 13. Yambe T. Development of an Undulation type ventricular assist device and blood flow distribution. 11th Congress of the International Society for Rotary Blood pumps, Sep. 1, 2003.
 14. Saijo Y. Parametric IVUS and acoustic microscopy evaluation of vulnerable plaque. 2nd International Conference on the Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elasticity. Corpus Christi, USA, Oct 14, 2003.
 15. Yambe T. Japan-Russia cooperative study concerning the aging and the atherosclerosis by the use of brachial ankle pulse wave velocity, 7th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology, Nov. 27, 2003.
 16. Yambe T. Artificial esophagus with peristalsis movement. 50th Annual Conference of an America Society for Artificial Internal Organs, June 18, 2004.
 17. Yambe T. The implantable undulation type ventricular assist device and organ circulation. 50th

- Annual Conference of an America Society for Artificial Internal Organs, June 18, 2004.
18. Yambe T. Supporting effect of artificial myocardium on congestive heart failure. 50th Annual Conference of an America Society for Artificial Internal Organs, June 19, 2004.
19. Shiraishi Y. Development of an integrative artificial myocardial assist device using nano-devices : Preliminary study on the hemodynamic effects of mechanical ventricular assistance in goat, Tohoku Uni COE International Sympo, Sendai, Jul 2004.
20. Saijo Y, Kobayashi K, Fukuma K, Hozumi N, Tanaka N. Fast Fourier transform acoustic microscopy for medicine and biology. 7th Congress of the Asian Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. Utsunomiya, May 18, 2004.
21. Saijo Y, Sasaki H, Hozumi N, Kobayashi K, Tanaka M, Yambe T. Development and biomedical applications of acoustic microscopy. The 4th International Symposium on Future Medical Engineering based on Bio-nanotechnology - Frontiers of Medical Informatics. Sendai, Jun 25, 2004.
22. Yambe T. Artificial baroreflex and fluctuations in rotary blood pump, XXXI Annual ESAO Congress, Warsaw, Sep. 2004.
23. Shiraishi Y. Hemodynamic effect of the left or right ventricular assistance by a mechanical myocardial assist system, XXXI Annual ESAO Congress, Warsaw, Sep. 2004.
24. Yambe T. Nano technology for the artificial myocardium, XXXI Annual ESAO Congress, Warsaw, Sep. 2004.
25. Yambe T. Supporting effect of the implantable undulation pump ventricular assist device on ischemic heart failure, XXXI Annual ESAO Congress, Warsaw, Sep. 2004.
26. Sekine K. Development of peristaltic artificial esophagus, XXXI Annual ESAO Congress, Warsaw, Sep. 2004.
27. Shiraishi Y. Development of an artificial myocardial assist system, 76th ICB Seminar: 7th Polish-Japanese Seminar on New technologies for future artificial Organs, Warsaw, Sep. 2004.
28. Shiraishi Y. Preliminary study on evaluation of the hemodynamic function of a totally implantable artificail electrohydraulic myocardium, Heart Failure & Rotary Blood Pump Summit, Cleveland, Oct 2004.
29. Saijo Y. Ultrasonic Sound Speed Microscopy for Biomedical Use. 4th International Conference on Ultrasonic Biomedical Microscanning. Harriman, USA, Sep 8, 2004.
30. Saijo Y. Comparison of tissue velocity imaging and histology. 4th International Conference on Ultrasonic Biomedical Microscanning. Harriman, USA, Sep 8, 2004.
31. Yambe T. Artificial Organ Development with Nano Technology. 1st Asian Pacific Mechanical Circulatory Support meeting, March 4, 2005.

4. 国内学会での発表

1) 特別講演

1. 山家智之. 重症心不全に対する機械的補助循環. 第3回香川心不全研究会・特別講演, 2003年4月11日.
2. 山家智之. 日露共同研究一脈波伝搬速度の加齢変化に関する検討. 第4回東北腎・動脈硬化研究会指定講演, 2003年4月19日.
3. 山家智之. パイオナノテクノロジー基盤未来医工学. 日本電気学会医用電磁駆動システム産業振興共同研究委員会特別講演, 2003年5月23日.
4. 山家智之. 睡眠時非侵襲無拘束呼吸心拍モニタリングでバイス開発. 第4回 Neurocardiology workshop 指定講演, 2003年6月26日.
5. 山家智之. 人間機械論の昨日テクプロセスへの展開, 第36回化学工学会秋季大会招待講演, 2003年9月13日.
6. 山家智之. 人工臓器と周辺技術. 第27回東京電機大学 ME 公開講座, 2003年9月30日.
7. 山家智之. 心臓移植のための人工心臓, 第41回日本人工臓器学会・市民公開講座・特別講演, 2003年11月1日.
8. 西條芳文. 超音波による動脈硬化の診断. 第226回仙南循環器談話会 特別講演会, 2003年11月18日.
9. 西條芳文. 高周波数超音波による Beyond IVUS Imaging の可能性. 第14回日本心血管画像動態学会, 2004年1月16日.
10. 西條芳文. 超音波で見る ARB の臓器保護作用. 石巻市医師会・桃生郡医師会学術講演会, 2004年3月26日.
11. 山家智之. 脈波伝播速度の加齢変化と心血管イベント発生に関する日露共同研究. 公益信託日本動脈硬化予防研究基金平成15年度研究報告会, 2004年5月14日.
12. 山家智之. 人間機械論の医工学. 第89回東北医学会総会教授就任記念講演会, 2004年5月21日.
13. 山家智之. 循環器医療—最近の動向. 平成16年度第三回登米郡医師会学術講演会, 2004年6月24日.
14. 西條芳文. 超音波を用いた動脈硬化の定量的診断. ACS 治療研究会, 2004年2月25日.
15. 山家智之. 人工心臓のカオス制御. 平成16年度日本物理教育学会東北支部総会特別講演, 2004年6月26日.
16. 山家智之. 加齢制御医工学. 第122回加齢医学研究所集談会新任教授特別講演, 2004年6月26日.
17. 山家智之. 加齢医学研究所の研究所連携医工学プロジェクト. 平成16年度東北大学研究所連携プロジェクト研究成果報告会, 2004年7月2日.
18. 山家智之. 心臓を聴いて見て触てみよう!. 夏休み大学探検 2004, 2004年7月28日.
19. 山家智之. PWV と CAVI. 第2回東北脈波情報研究会基調講演, 2004年7月31日.
20. 山家智之. 人間は機械である. 平成16年度山形南高校理数科特別講演会, 2004年8月5日.

21. 西條芳文. 超音波顕微鏡による血管壁の組織性状評価. 第 37 回山形心臓超音波研究会. 2004 年 8 月 25 日.
22. 山家智之. あなたの血管は何歳?. 第 1 回高萩市市民健康づくりフォーラム特別講演, 2005 年 1 月 15 日.
23. 山家智之. 脈の触れない元気な患者が先生方の外来に. 第 127 回臨床集談会, 2005 年 1 月 20 日.
24. 山家智之. 産業化を目指すナノテク人工内臓プロジェクト. 2005 東北大学先端技術交流会, 2005 年 2 月 1 日.
25. 山家智之. 特別講演「ナノテクを応用した人工内臓と医工学. 平成 16 年度第 3 回福島県振興産業センター研究開発研究会, 2005 年 2 月 17 日.
26. 山家智之. 脈のふれない元気な患者が先生方の外来に, 無拍動人工心臓の臨床. 栗原郡医師会学術講演会, 2005 年 3 月 17 日.

2) シンポジウム, ワークショップ, パネルディスカッションなど

1. 山家智之. 心理スケーリングと三次元画像刺激に対する病的反応. 映像生体影響研究委員会成果報告会国際ワークショップ, 2003 年 4 月 10 日.
2. 山家智之. 脈波伝搬速度と画像視聴覚刺激. 第 3 回井深大メモリアル BME シンポジウム, 2003 年 4 月 26 日.
3. 山家智之. 補助人工心臓の現状. 第 3 回宮城循環器シンポジウム, 2003 年 7 月 12 日.
4. 山家智之. 埋め込み型人工心筋駆動時の血行動態の非線形解析. 第 7 回生体カオスシンポジウム, 2003 年 10 月 11 日.
5. 山家智之. ナノテク集積型心室補助装置. 平成 15 年度厚生労働科学研究費研究成果普及啓発事業 ナノメディシン成果発表会, 2004 年 2 月 18 日.
6. 山家智之. 人工心筋と人工食道. 再生医療+ナノメディシン Expo2004, 2004 年 3 月 17~19 日.
7. 山家智之. ナノテク集積による人工臓器開発—ナノテク人工心筋とナノテク人工食道. 文部科学省ナノテクノロジー総合支援プロジェクト: 第 2 回ナノテクノロジー総合シンポジウム, 2004 年 3 月 17 日.
8. 山家智之. 東北大学 21 世紀 COE における人工内臓開発のシーズ. 第 33 回人工心臓と補助循環懇話会パネルディスカッション「次世代製品を生み出す大学・研究機関のシーズ」, 2005 年 1 月 28 日.
9. 山家智之. ナノテク集積型心室補助装置. 平成 16 年度厚生労働科学研究費研究成果普及啓発事業 ナノメディシン成果発表会, 2005 年 2 月 22 日.

3) 一般演題

1. 西條芳文. Parametric IVUS and acoustic microscopy evaluation of DCA samples. Beyond Angiography Japan VIII. 2003 年 3 月 27 日.
2. Saijo Y, Tanaka A, Owada N, Akino Y, Nitta S. Intravascular tissue velocity imaging. 第 67 回

- 日本循環器学会総会・学術集会. 2003年3月29日.
3. Saijo Y, Kobayashi K, Arai H, Nemoto Y, Nitta S. Development of a Pocket-Size Ultrasound Device Connected to the USB Port. 第67回日本循環器学会総会・学術集会. 2003年3月29日.
 4. 西條芳文, 仁田新一, 小林和人, 新井 均, 根本由記子. 低価格超小型心エコーの画質評価. 第14回日本心エコー図学会. 2003年4月17日.
 5. 西條芳文, 堀之内節, 小林孝史, 田林晄一, 仁田新一. 感染性心内膜炎の3次元心エコー図. 第14回日本心エコー図学会. 2003年4月18日.
 6. 西條芳文, 田中 明, 大和田直樹, 秋野能久, 仁田新一. パラメトリック IVUS による血管内膜および外膜の自動境界抽出. 第14回日本心エコー図学会. 2003年4月18日.
 7. 西條芳文, 佐々木英彦, 宮川利史, 穂積直裕, 小林和人, 大槻茂雄, 田中直彦, 田中元直, 仁田新一. FFT 超音波顕微鏡による心移植モデルの音響特性計測. 日本超音波医学会 第76回学術集会. 2003年5月11日.
 8. 西條芳文, 小林和人, 新井 均, 根本由記子, 仁田新一. PC 接続可能な超小型超音波診断装置の開発. 日本超音波医学会 第76回学術集会. 2003年5月11日.
 9. 大和田直樹, 西條芳文, 田中 明, 秋野能久, 仁田新一. Tissue Velocity Imaging によるプラーク性状の定量化に関する検討. 日本超音波医学会 第76回学術集会. 2003年5月11日.
 10. 山家智之. ナノテク集積インテリジェント人工心筋の開発研究. 第24回日本循環制御医学会, 2003年5月11日.
 11. 山家智之. 三次元画像刺激に対する生体反応と対象の心理スケーリング. 第41回日本エムイー学会 2003年6月3日.
 12. 山家智之. 形状記憶合金の代用臓器アクチュエータへの応用. 第16回代用臓器研究会, 2004年1月24日.
 13. 白石泰之. 人工的心筋補助装置の開発と基礎特性, 第42回日本 ME 学会大会, 札幌, 2003年7月.
 14. 白石泰之. エレクトロハイドロリック人工心筋による心補助効果, 第3回東北大学医工学シンポジウム, 仙台, 2003年7月.
 15. 白石泰之. 機械式人工心筋の開発ー心補助効果と生体心臓との力学的相互作用の基礎検討ー, 第17回日本 ME 学会秋季大会, 京阪奈, 2003年10月.
 16. 白石泰之. 機械式人工心筋の開発ー心補助効果と生体心臓との力学的相互作用の基礎検討ー, 第41回日本人工臓器学会大会, 仙台, 2003年10月.
 17. 白石泰之. 機械式心室補助装置による局所的な心筋補助方法の検討, 第32回人工心臓と補助循環懇話会, 熱海, 2004年1月.
 18. 白石泰之. 心臓の収縮を補助する人工心筋システムの開発, 第1回東北バイオサイエンスシンポジウム, 仙台, 2004年5月.
 19. 白石泰之. 人工心筋を用いた心機能補助時の左心室壁に対する影響の検討, 第43回日本エム・イー学会, 金沢, 2004年5月.
 20. 西條芳文, 宮川利史, 佐々木英彦, 田中元直, 仁田新一. 超音波顕微鏡による腹部大動脈の組織性状診断. 日本超音波医学会 第76回学術集会. 2003年5月11日.

21. 超音波顕微鏡の医学的有用性. 西條芳文, 小林和人, 佐々木英彦, 福岡功史, 穂積直裕, 田中直彦. 日本超音波医学会 第 77 回学術集会. 2004 年 5 月 17 日.
22. 血管内超音波法による冠動脈 2 次元組織速度表示方法の開発. 西條芳文, 田中明, 岩本貴宏, サントスエスメラルド, 吉澤誠. 日本超音波医学会 第 77 回学術集会. 2004 年 5 月 18 日.
23. 白石泰之. 血液循環シミュレーションモデルによる透析シャント用 ePTFE 人工血管の拍動抵抗特性の比較, 第 42 回日本人工臓器学会大会, 東京, 2004 年 10 月.
24. 白石泰之. 完全埋込を目指した人工心室補助装置の血行力学的影響～慢性動物実験における心収縮補助効果の検討～, 第 42 回日本人工臓器学会大会, 東京, 2004 年 10 月.
25. 白石泰之. 完全埋込型心室補助装置による循環補助, 日本エム・イー学会東北支部大会, 仙台, 2004 年 11 月.
26. 西條芳文, 穂積直裕, 小林和人, 田中直彦, 福岡功史, 佐々木英彦, 田中元直, 山家智之. 医学用超音波音速顕微鏡の開発とその世界的展開. 第 38 回 日本エム・イー学会東北支部大会. 2004 年 11 月 27 日.
27. 西條芳文, 佐々木英彦, 田中 明, 吉澤 誠, 穂積直裕, 小林和人, 山家智之. 種々の周波数の超音波デバイスによる冠動脈内不安定プラークの検出. 第 7 回日本栓子検出と治療学会大会. 2004 年 12 月 4 日.
28. 白石泰之. 小さな機械で心筋をサポートするシステムー完全埋込型エレクトロハイドロリック方式心室補助装置の具現化ー, 第 33 回人工心臓と補助循環懇話会, 鬼怒川, 2005 年 1 月.
29. Saijo Y, Hozumi N, Kobayashi K, Tanaka M, Yambe T. Development of speed of sound microscopy for assessment of tissue elasticity of coronary artery. 日本循環器学会第 69 回学術集会. 2005 年 3 月 20 日.
30. Miura E, Hirosaka A, Abe W, Akino Y, Saijo Y. Intracoronary IL-6 increase accelerates thrombus formation after coronary intervention. 日本循環器学会第 69 回学術集会. 2005 年 3 月 21 日.
31. Saijo Y, Tanaka A, Hirosaka A, Yoshizawa M, Akino Y, Yambe T. Intravascular two-dimensional tissue velocity imaging of vulnerable plaque. 日本循環器学会第 69 回学術集会. 2005 年 3 月 21 日.

4) 学会主催など

1. 第 18 回みやぎ心エコー研究会. 2003 年 1 月
2. 第 4 回インターベンション・クロスオーバー. 2003 年 2 月
3. 第 19 回みやぎ心エコー研究会. 2003 年 4 月
4. 第 1 回バイオナノテクノロジー研究会, 2003 年 5 月
5. 第 20 回みやぎ心エコー研究会. 2003 年 7 月
6. 第 1 回東北脈波情報研究会, 2003 年 7 月
7. 第 3 回宮城循環器シンポジウム, 2004 年 7 月
8. 7th Sendai Symposium on Ultrasonic Tissue Characterization. 2003 年 9 月

9. 第2回バイオナノテクノロジー人工臓器研究会, 2003年10月
10. 第41回日本人工臓器学会大会, 2003年10月
11. 第3回バイオナノテクノロジー人工臓器研究会, 2003年10月
12. 第21回みやぎ心エコー研究会, 2003年10月
13. 第41回日本人工臓器学会大会, 2003年10月
14. 第22回みやぎ心エコー研究会, 2004年1月
15. 第4回バイオナノテクノロジー人工臓器研究会, 2004年1月
16. 第5回インターベンション・クロスオーバー, 2004年3月
17. 第23回みやぎ心エコー研究会, 2004年4月
18. 第5回バイオナノテクノロジー人工臓器研究会, 2004年4月
19. 第2回東北脈波情報研究会, 2004年7月
20. 第24回みやぎ心エコー研究会, 2004年7月
21. 第4回宮城循環器シンポジウム, 2004年7月
22. 第6回バイオナノテクノロジー人工臓器研究会, 2004年7月
23. 第25回みやぎ心エコー研究会, 2004年10月
24. 第7回バイオナノテクノロジー人工臓器研究会, 2004年11月
25. 第26回みやぎ心エコー研究会, 2005年1月
26. 第8回バイオナノテクノロジー人工臓器研究会, 2004年3月
27. 第35回加齢研シンポジウム「再生医療最前線」2005年3月
28. 第6回インターベンション・クロスオーバー, 2005年3月

呼吸器再建研究分野

担当教授 近 藤 丘

1. 研究分野紹介

呼吸器再建研究分野は、当時は国民病として猛威をふるっていた肺結核に対する外科療法の研究を目的に 1925 年に抗酸菌病研究所の外科部門として発足した。太平洋戦争直後の復興期から肺切除術の研究を通じて日本の呼吸器外科の発展に大きな貢献をしてきたが、時代の変遷とともに対象を肺癌、縦隔腫瘍、進行性びまん性肺疾患など呼吸器疾患全般に拡大して基礎と応用の研究を展開している。現在、教授 1 名、助教授 1 名、講師 1 名、助手 4 名、医員 5 名、大学院生 5 名の陣容で、病理学、生理学、免疫学、分子生物学など幾本もの柱の上に、工学分野とのコラボレーションを含めて 21 世紀にふさわしい呼吸器外科学の発展を目指している。大学病院呼吸器外科として肺移植を含む年間 250 例を超える呼吸器外科手術を中心とした診療と学生教育、内視鏡を駆使した新しい呼吸器疾患の診断と手術手技の開発、細胞生物学に根ざした呼吸器病態生理学の研究を行っている。

1. 肺移植

肺移植の臨床：2000 年 3 月の国内初となった脳死肺移植以来、現在まで脳死肺移植 7 例と生体部分肺移植 3 例の実績があり、移植先進国である欧米の成績をも凌駕するような良好な成績を収めている。東北大学病院における脳死肺移植と生体部分肺移植は高度先進医療として認可されている。

肺保存の研究：肺保存の良否は移植成績を左右する最も重要な因子の一つである。抗酸菌病研究所時代から世界に先駆けて肺保存液の研究に着手し、リン酸緩衝液を基本とする肺保存液 (EP4 solution) を独自に開発して動物実験では 120 時間という驚異的に長い肺保存を達成した。現在、我々の肺移植の臨床では EP4 solution を使用しており、これまで 6 時間程度とされてきた安全域を大幅に超える 12 時間までの臓器保存でも合併症なく肺移植を成功させている。こうした EP4 solution の優秀性は、肺胞上皮細胞のイオントランスポート機能やサーファクタント合成能に反映されていることも基礎研究で解明した。

移植機能不全対策：肺移植後急性期死亡の主要な原因は虚血・再灌流障害による移植機能不全である。最近、その病態は肺血管内皮細胞の障害にあることを明らかにし、動物実験や細胞生物実験で細胞骨格微小管の安定化による移植機能不全の防止に成功したほか、細胞内情報伝達とアポトーシスの解析からヒートショックプロテイン (HSP) 70 の誘導による移植肺保護戦略の臨床応用を目指している。

拒絶反応対策：肺移植後慢性期には拒絶反応による閉塞性細気管支炎が主要な死亡原因となる。今日ヒトの移植免疫を解析する実験モデルの確立が急がれているが、新しい試みとしてヒト肺上皮細胞へのサイトカイン遺伝子導入とトランスについて基礎研究を行っている。

心停止ドナー：心拍動下における臓器提供が少ないなか、動物実験で心停止ドナー肺の機能に関する研究を行い、レシピエントの生存に十分な機能を保持していることを証明してきた。その成績を解析してドナー拡大に向けて臨床応用を準備している。

2. 呼吸器疾患の診断と手術手技の開発

胸腔鏡：今日、肺癌手術にも内視鏡手術が広く普及しているが、単に美容を目的とするのではなく根治性を保持していなければ患者の期待に応えたことにはならない。現在、早期癌に対しては胸腔鏡と小開胸で従来の標準手術と比較しても遜色のない肺切除術＋リンパ節郭清を行い、術後早期退院、早期社会復帰を実現させている。一方、癌以外の良性疾患には胸腔鏡手術をさらに積極的に導入し、たとえば従来なら胸骨縦切開が不可避だった重症筋無力症も、現在は胸腔鏡手術が可能となっている。

肺癌に対する縮小手術：早期肺癌の一部はリンパ節転移の頻度がきわめて低く、従来の肺葉切除＋リンパ節郭清よりも切除範囲を縮小させても根治が期待できる可能性がある。このことは加齢とともに失っていく肺機能を温存させて生涯にわたり高いQOLを維持することに寄与するので、早期肺癌の生物学的悪性度を分子生物学的に検討し、縮小手術の意義を検証している。特に、最近普及し始めたCT検診で発見されるようになったGround-glass opacity (GGO) タイプの末梢型小型腺癌について、肺癌細胞の分子マーカーの有無は臨床的に簡便なCT腫瘍陰影消失率にも反映されていることを明らかにし、画像診断から早期肺癌に対する縮小手術の妥当性を判定する道を開拓している。また、センチネルリンパ節の同定には赤外線カメラを用いる色素法を開発して、放射性物質を使用しないよう環境対策を講じている。

気管支鏡：細胞の自家蛍光を検出して気管支の早期癌はもとより前癌病変をも検出するLIFE-Lung systemを導入して、レントゲンやCTの画像検査では発見できない微小癌診断の限界に挑んでいる。特に、集団検診の一環として喀痰細胞診を普及させたことで、世界に類がないほど多数の気管支原発早期扁平上皮癌を検出しており、新たに共同開発した超音波気管支鏡による癌の深達度の評価や気管支周囲リンパ節の転移判定を通じて、PDT治療、レーザー治療、および高周波治療を駆使して良好な治療成績をあげている。また、種々の気道内ステントを用いた治療、気道内異物除去の治療にも成果をあげている。

人工肺：もしも人工心臓のように、肺でもガス交換の一部を補助してくれるデバイスが長期にわたり使用できるのなら、呼吸不全患者のQOLは格段に改善するだろう。そこで、酸素溶解度が高いフッ素化合物を使用した腹膜灌流呼吸の実現に向けて基礎的実験を行っている。動物実験では著しい肺泡低換

気状態でも腹膜灌流呼吸によって生存できることを証明している。

3. 呼吸器病態生理学

肺切除術のリスク評価：肺癌患者の多くは肺気腫などなんらかの呼吸器疾患を合併している。肺組織の喪失はその後の QOL を大きく左右するので、切除肺葉ごとの詳細な肺機能予測を行い、合併症発生や予後との関連から肺切除術の適応について提言している。肺気腫に対する肺容量減少手術(LVRS)の適応と意義についても肺循環動態の解析から検討している。

肺高血圧：肺移植の適応となっている原発性肺高血圧 (PPH) の病態は未だ明らかではなく、治療の選択肢がきわめて少ない。肺血管内皮細胞の増殖にかかわる種々の遺伝子プロファイルの検証を進めているが、最近、動物実験を通じて PPAR γ からの細胞内情報伝達が重要な役割を担っていることを突き止めた。これをもとに新たな肺高血圧治療薬の開発を準備している。

急性呼吸不全：急性呼吸不全 (ARDS) の病態を解明するために多方面で研究を展開している。臨床では呼吸器外科手術のリスクファクターを解析し、誤嚥性肺炎や喀痰喀出障害の防止策を検討している。基礎研究では肺胞上皮細胞のイオントランスポート機能、内皮細胞のバリアー機能、ステロイド局所代謝、細胞内情報伝達の制御にかかわる検証を行っている。

肺癌細胞の増殖機構：肺癌の遺伝子解析を行い、p53 や Kras の変異の意義を検討している。また、肺癌細胞の増殖機構のなかでいくつかの性ステロイドが重要な役割を担っていることを突き止め、新しい分子標的治療の可能性を探っている。さらに、肺癌組織における新生血管の生物学的特性を解明し、血管新生抑制の観点から新たな肺癌治療のツールを確立する準備をしている。

肺の発達：肺の再生医療が実現するには、気道と血管がどのように発達して肺胞におけるガス交換を可能にするのか、肺の正常な発育を知らなければならない。胎児肺を詳細に検討し、肺の血管新生には空間的・時間的特性があること、その特性が種々の成長因子によって精密に制御されていることを明らかにしてきた。肺の構築の動的な変化という観点から、種々の病態の解明を試みているほか、破壊された肺の構築が胎児肺細胞移植によって再生するかどうかの基礎研究を行っている。

2. 研究報告

1) 著書

1. 松村輔二, 近藤 丘 (分担執筆): 肺移植 (文部省科学研究費研究報告書) 松田 暉編 日本医学館 大阪 2003 年
2. 岡田克典, 近藤 丘 (分担執筆): 肺移植 (文部省科学研究費研究報告書) 松田 暉編 日本医学館 大阪 2003 年

3. 島田和佳, 近藤 丘 (分担執筆): 肺移植 (文部省科学研究費研究報告書) 松田 暉編 日本医学館 大阪 2003 年
4. 桜田晃, 近藤 丘 (分担執筆): 呼吸器疾患 北村 論編 医薬出版株式会社 東京 2003 年
5. 岡田克典, 近藤 丘 (分担執筆): 臨床呼吸器外科第二版 渡辺洋宇・藤村重文編 医学書院 東京 2003 年
6. 岡田克典, 松村輔二, 島田和佳, 近藤 丘 (分担執筆): 胸部移植プロトコール集 北村惣一郎編 メディビュー社 東京 2003 年
7. 松村輔二, 岡田克典, 近藤 丘 (分担執筆): 大動物臓器移植実験マニュアル 深尾 立編 日本医学館 東京 2003 年
8. 岡田克典, 海津慶子, 近藤 丘 (分担執筆): 肺移植ナーシング 添田英津子編学習研究社 東京 2003 年
9. 近藤 丘 (分担執筆): 呼吸器外科の最新医療 加藤治文編 先端医療技術研究所 東京 2004 年
10. 近藤 丘 (分担執筆): 肺癌診療二頁の秘訣 藤村重文編 金原出版 東京 2004 年

2) 原著論文

英文

1. Tsubochi H, Suzuki S, Kubo H, Ueno T, Yoshimura T, Suzuki T, Sasano H, Kondo T. Early Changes in Alveolar Fluid Clearance by Nitric Oxide after Endotoxin Intrillation in Rats. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. **167**(6) : 205-210 (2003).
2. Sakurada A, Sato M, Sagawa M, Nakamura Y, Takahashi H, Endo C, Aikawa H. Real-time Visualization of Ciliary Motion on the Bronchial Surface. *Journal of Bronchology*. **10**(2) : 30-33 (2003)
3. Nakamura Y, Okada Y, Endo C, Aikawa H, Sato M, Kondo T. Endobronchial Carcinoid Tumor Combined with Pulmonary Non-tuberculous Mycobacterial Infection-Report of two cases. *Lung Cancer*. **39**(3) : 227-229 (2003).
4. Endo C, Saito Y, Iwanami H, Tsushima T, Imai T, Sakurada A, Sato M, Kondo T, Koike K, Handa M, Fujimura S. A randomized Trial of Postoperative UFT Therapy in p Stage I, II no - Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*. **40**(3) : 181-186 (2003).
5. Ishibashi H, Suzuki T, Suzuki S, Moriya T, Kaneko C, Takizawa M, Handa M, Kondo T. Sex Steroid Hormone Receptors in Human Thymoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **88**(5) : 2309-2317 (2003).
6. Inoue K, Suzuki S, Kubo H, Ishida I, Ueda S, Kondo T. Effects of Rewarming on Nuclear Factor-kB and Interleukin 8 Expression in Cold Preserved Alveolar Epithelial Cells. *Transplantation*. **46**(2) : 409-415 (2003).
7. Wu Shulin, Sato M, Endo C, Sakurada A, Dong B, Chen Y, Okada Y, Matsumura Y, Sueoka F, Kondo T. hnRNP B1 Protein May be a Possible Prognostic Factor in Squamous cell Carcinoma

- of the Lung. *Lung Cancer*. **41**(1) : 179-186 (2003).
8. Suzuki S, Tsubochi H, Darnel A, Suzuki T, Sasano H, Kurozowki ZS, Kondo T. Expression of β 11 Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 in Alveolar Epithelial Cell. *Endocrine Journal*. **50**(4) : 445-451 (2003).
 9. Suzuki S, Miyamoto A, Aikawa H, Tabata T, Matsumura Y, Kondo T. Right Lung Cancer with Right Aortic Arch. *The Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. **51**(9) : 469-471 (2003).
 10. Oyaizu T, Okada Y, Syoji W, Matsumura Y, Sado T, Sato M, Kondo T. Reduction of Recipient Macrophages by Gadolinium Chloride Prevents Development of Obliterative Airway Disease in a Rat Model of Heterotopic Tracheal Transplantation. *Transplantation*. **76**(8) : 1738-1740 (2003).
 11. Ishibashi H, Moriya T, Matsuda Y, Sado T, Hoshikawa Y, Chida M, Sato M, Sasano H. Pulmonary Mucinous Cystadenocarcinoma: Report of a Case and Review of the Literature. *Annals of Thoracic Surgery*. **7**(6) : 1738-1740 (2003).
 12. Suzuki S, Tsubochi H, Ishibashi H, Suzuki T, Kondo T, Sasano H. Increased Expression of 11-hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 in the Lungs of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pathology International*. **53**(1) : 751-756 (2003).
 13. Ishibashi H, Suzuki T, Suzuki S, Handa M, Kondo T, Sasano H. Sex Hormones Receptors in Human Thymoma. *Journal of Clinical Endocrine and Metabolism*. **88**(5) : 2309-2317 (2003).
 14. Song C, Suzuki S, Kubo H, Hoshikawa Y, Tabata T, Kondo T. Effects of Antiplatelet Agents on Pulmonary Haemodynamic Response to fMLP in Endotoxin Primed Rats. *Thorax*. **59**(1) : 39-44 (2004).
 15. Yamanaka S, Sakurada A, Matsumura Y, Endo C, Sato M, Kondo T. A rare case of Hemangioma Arising from the Azygos Vein : Informative Procedure with Endobronchial Ultrasonography. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. **127**(1) : 292-295 (2004).
 16. Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Sato T, Souma S, Kondo T, Hayashi S, Minami M, Uekusa T, Fukuchi Y, Suda K. Lymphangiogenesis in Lymphangioliomyomatosis. *American Journal of Surgical Pathology*. **28**(8) : 1007-1016 (2004).
 17. Nakamura Y, Endo C, Sato M, Sakurada A, Watanabe S, Sakata R, Kondo T. A New Technique for Endobronchial Ultrasonography and Comparison of Two Ultrasonic Probes. *Chest*. **126**(2) : 192-197 (2004).
 18. Suzuki S, Hao B, Sugawara T, Matsuda Y, Hoshikawa Y, Saijyo Y, Kondo T. Paclitaxel Prevents Loss of Pulmonary Endothelial Barrier Integrity During Cold Preservation. *Transplantation*. **78**(4) : 524-529 (2004).
 19. Nakamura Y, Sakurada A, Sato M, Endo C, Watanabe S, Sakata R, Kondo T. Directions of Mucous Surface Waves in Large Bronchi are Different Between Human Beings and Quadrupeds. *The Journal of Bronchology*. **11**(2) : 98-104 (2004).
 20. Yamanaka S, Sunamura M, Fukukawa T, Libo S, Liviu P L, Abe T, Yatsuoka T, Fujimura H, Shibuya E, Kotobuki N, Oshimura M, Sakurada A, Sato M, Kondo T. Chromosome 12,

Frequently Deleted in Human Pancreatic Cancer, May Encode a Tumor-suppressor Gene that Suppresses Angiogenesis. *Laboratory Investigation*. **84**: 1339-1351 (2004).

21. Suzuki S, Matsuda Y, Sugawara T, Tabata T, Ishibashi H, Hoshikawa Y, Kubo Y, Kondo T. Effects of Carbenoxolone on Alveolar Fluid Clearance and Lung Inflammation in the Rat. *Critical Care Medicine*. **32**(9): 1910-1915 (2004).

和文

1. 前田寿美子, 松村輔二, 近藤 丘: 癌腫, 肉腫, 胚細胞別にみた転移性肺腫瘍に対する外科治療の意義. 胸部外科 **56**(1): 14-18 (2003).
2. 阿部庄作, 綾部公懿, 近藤 丘, 山田 玄, 高橋弘毅: 「全国気管支鏡調査 2000」からみた気管支鏡検査の実態. 気管支学 **25**(1): 5-15 (2003).
3. 小柳津毅, 岡田克典, 松村輔二, 島田和佳, 佐渡 哲, 近藤 丘: アロ免疫に伴う閉塞性気道病変形成に対するレシピエントマクロファージ除去の効果. 移植 **38**(1): 65-73 (2003).
4. 松村輔二, 近藤丘: アレルギー性疾患の特殊な治療の現状と展望-肺移植. アレルギー免疫 **10**(3): 68-78 (2003).
5. 太田和夫, 川崎誠治, 北村惣一郎, 近藤 丘, 里見 進, 杉谷 篤, 高橋公太: 臓器移植法施行5年を迎えて. 今日の移植 **16**(3): 215-234 (2003).
6. 松村輔二, 近藤 丘: 成人例に対する生体部分肺移植の適応. 今日の移植 **16**(3): 245-251 (2003).
7. 藤村重文, 近藤 丘, 半田政志: 細胞外液組成肺保存液 Ep3/Ep4 液の開発史. 今日の移植 **16**(4): 323-329 (2003).
8. 田畑俊治, 松村輔二, 岡田克典, 島田和佳, 鈴木 聡, 遠藤千顕, 星川 康, 桜田 晃, 岸本晃司, 相川広一, 菅原崇史, 松田安史, 山中澄隆, 宮本彰, 海津慶子, 近藤丘: 第 19 回日本肺および心肺移植研究会記録-両側下葉切除を付加した脳死両肺移植の経験. 移植 **38**(4): 293-299 (2003).
9. 千田雅之, 半田政志, 小野修一, 高橋里美, 谷田達男, 近藤 丘: 肺癌切除例における術後間質性肺炎発症における術前限局性肺炎所見の意義. びまん性肺疾患調査研究班平成 14 年度研究報告書: 160-165 (2003).
10. 松村輔二, 近藤 丘: 脳死肺移植の現状. 移植 **38**(5): 304-308 (2003).
11. 岡田克典, 近藤 丘: 肺移植の適応とレシピエント選択基準. 日本臨床 **61**(12): 2205-2211 (2003).
12. 岡田克典, 近藤 丘: COPD と肺移植. 診断と治療 **91**(12): 2255-2259 (2003).
13. 松村輔二, 岡田克典, 島田和佳, 遠藤千顕, 千田雅之, 桜田 晃, 佐藤雅美, 近藤 丘: 切離面を縫合閉鎖しない新しい肺区切除術. 胸部外科 **57**(1): 31-37 (2004).
14. 遠藤千顕, 近藤 丘: EBM に基づいた肺癌診療ガイドラインの作成方法. Annual Review 呼吸器 **279-285** (2004).
15. 田畑俊治, 近藤 丘: 肺がんの胸腔鏡手術 Medico **35**(3): 13-15 (2004).
16. 岡田克典, 近藤 丘: 肺がんの標準手術 外科治療 **90**(1): 337-342 (2004).

17. 相川広一, 佐藤雅美, 遠藤千顕, 桜田 晃, 山中澄隆, 宮本 彰, 近藤 丘: 経気道的酸素投与下の気管内局所酸素濃度の検討-気道内の発火事故防止のために. 気管支学 **26**(2): 154-158 (2004).
18. 笠島敦子, 遠藤希之, 森谷卓也, 渡辺みか, 坂元和宏, 笹野公伸, 田畑俊治, 佐藤雅美, 近藤 丘: Mucoepidermoid carcinoma of bronchus の1例. 診断病理 **21**(1): 40-42 (2004).
19. 菅原崇史, 田畑俊治, 松村輔二, 岡田克典, 鈴木 聡, 松田安史, 近藤 丘: 第20回日本肺および心肺移植研究会記録-新しい肺保存液の開発に向けて 移植 **39**(2): 204-204 (2004).
20. 田畑俊治, 岡田克典, 松村輔二, 鈴木 聡, 星川 康, 桜田 晃, 澤田貴裕, 菅原崇史, 松田安史, 海津慶子, 佐藤雅美, 近藤 丘: 第20回日本肺および心肺移植研究会記録-両側生体肺葉移植後, 両側気管支吻合部肺動脈瘻にて術死した一例. 移植 **39**(2): 208-208 (2004).
21. 松村輔二, 田畑俊治, 近藤 丘, 南 正人, 中根 茂, 松田 暉, 伊達洋至, 青江 基, 清水信義, 長谷川誠記, 坂東 徹, 和田洋巳: 肺移植からみた脳死ドナーの評価と利用の状況. 移植 **39**(7): 209-209 (2004).
22. 山中澄隆, 佐藤雅美, 桜田晃, 遠藤千顕, 半田政志, 近藤 丘: 喫煙が予後に及ぼす影響の性差. 肺癌 **44**(2): 83-89 (2004).
23. 桜田晃, 遠藤千顕, 佐藤雅美, 近藤 丘: ガイドラインからみた肺癌外科の構築-中心型早期肺癌のガイドライン. 日本外科学会雑誌 **105**(7): 388-391 (2004).
24. 松村輔二, 近藤 丘: 胸腔鏡下肺癌切除術の適応. 治療学 **38**(6): 51-54 (2004).
25. 石橋洋則, 鈴木 貴, 鈴木 聡, 森谷卓也, 金子智香, 砂盛 誠, 中田泰介, 近藤 丘: Estrogen inhibits the proliferation of thymic epithelial cells and in situ production of estrogens in human thymoma. 東北医学会雑誌 **116**: 84-92 (2004).
26. 菅原崇史, 田畑俊治, 松村輔二, 岡田克典, 星川 康, 鈴木 聡, 松田安史, 近藤 丘: ラット肺移植後虚血再灌流傷害に対する Hsp70 誘導体の効果. 移植 **39**(3): 275-280 (2004).
27. 桜田晃, 佐藤雅美, 近藤 丘: 喀痰細胞診の現状と課題. 呼吸器外科 **6**(3): 258-264 (2004).
28. 岡田克典, 近藤 丘: 心停止ドナーからの肺移植の現状と問題点. 今日の移植 **17**(5): 683-688 (2004).
29. 岡田克典, 近藤 丘: 脳死肺移植と生体肺移植の現況. 呼吸 **23**(10): 755-759 (2004).
30. 田畑俊治, 岡田克典, 近藤 丘: 臓器移植における免疫抑制剤の使い方-肺移植. クリニカ **31**(5): 35-37 (2004).
31. 鈴木 聡, 坪地宏嘉, 石橋洋則, 鈴木 貴, 近藤 丘, 笹野公伸: ARDS における 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 の発現亢進. 臨床呼吸生理 **36**(2): 25-27 (2004).
32. 桜田 晃, 佐藤雅美, 近藤 丘, 藤村重文: EBM の手法による肺がん診療ガイドライン. 血液・腫瘍科 **48**(6): 615-619 (2004).
33. 星川 康, 近藤 丘: 肺切除後の特発性肺線維症急性増悪及び急性間質性肺炎について. 日本外科学会雑誌 **105**(12): 757-762 (2004).
34. 星川 康, 小野貞文, 近藤 丘: 原発性肺高血圧症-発症を規定する遺伝子変異, 遺伝子多型, 及び遺伝子異常. 血栓と循環 **11**(4): 16-23 (2003).
35. 岡田克典, 近藤 丘: 肺移植 日本胸部臨床 **62**(2): 121-128 (2003)

36. 近藤 丘：呼吸器外科医の動画のプレゼンテーション。胸部外科 **56**(5)：399-402 (2003)。
37. 近藤 丘，白日高歩，児玉 憲，呉屋朝幸：座談会-肺癌手術後の生存率はどうか改善されたか。呼吸 **22**(8)：739-750 (2003)。
38. 近藤 丘：肺移植の実際と今後の課題。宮城県医師会報：694-699 (2003)。
39. 近藤 丘：臨床-研究の周辺から。呼吸 **22**(9)：839-840 (2003)。
40. 松村輔二，近藤 丘：肺移植の現状と治療の実際 看護技術 **50**(9)：747-750 (2004)

3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

1) 特別講演

1. Kondo T: Lung Transplantation from Brain-dead Donor in Japan. The 8th Meeting of the Hiroaki International Forum of Medical Science, November 4, 2004 (Hiroaki, Japan)。

2) 一般演題

1. Ishibashi H, Suzuki T, Handa M, Kondo T, Sasano K: Sex hormones receptors in human thymoma.-Clinicopathological analysis. 19th European Congress of Pathology, September 6, 2003 (Slovenia, USA)。
2. Ishibashi H, Suzuki S, Sunamori M, Handa M, Kondo T, Sasano K: In situ Production of Estrogens in Human Thymoma. The Endocrine Society's 85 th Annual Meeting, Jun 19, 2003 (Philadelphia, USA)。
3. Sugawara T, Tabata T, Matsumura Y, Okada Y, Kondo T: A Heart Shock Protein 70 Inducer, Geranylgeranylacetone, Suppresses Ischemia-Reperfusion Injury After Lung Transplantation in Rats. The International Society for Heart Lung Transplantation 24th Annual Meeting, April 5, 2003 (San Francisco, USA)。
3. Matsuda Y, Hoshikawa Y, Suzuki S, Tabata T, Sugawara T, Suzuki T, Sunamori A, Sakurada A, Matsumura Y, Kondo T: Attenuation of Monocrotaline (MCT)-induced Pulmonary Hypertension (PH) in Rats by a Peroxisome Proliferator Gamma (PPA gamma) Ligand. American Thoracic Society, May 24, 2004 (Orlando, USA)。
4. Hoshikawa Y, Matsuda Y, Okada Y, Suzuki S, Tabata T, Kondo T: A Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPA Gamma) Ligand Reduces Chronic Hypoxia-Induced Cardionulmonary Alterations in Rats. American Thoracic Society 100 th International Conference, May 21, 2004 (Florida, USA)。
5. Matsumura Y: Lung Transplantation in Japan. 3rd International Symposium of Organ Replacement. July 30, 2004 (Sendai, Japan)。
6. Hoshikawa Y, Matsuda Y, Suzuki S, Okada Y, Tabata T, Matsumura Y, Kondo T: Osteopontin May be Responsible for Pulmonary Vascular Remodeling. Aspen Lung Conference 47 th Annual

Meeting, Jun 11, 2004 (Aspen, USA).

5. 国内学会での発表

1) 特別講演, シンポジウム, ワークショップ

1. 近藤 丘: 肺移植外科の現況と問題点, 第 13 回日本頭頸部外科学会総会, 2003 年 1 月 24 日 (仙台), 特別講演
2. 近藤 丘: 縦隔腫瘍に関する諸問題, 県病医学会呼吸器外科分科会, 2003 年 2 月 27 日 (盛岡), 特別講演
3. 近藤 丘: 肺移植, 移植医療勉強会, 2003 年 4 月 20 日 (東京), 特別講演
4. 近藤 丘: 肺移植の実際と今後の問題, 第 55 回仙南五市郡医学会, 2003 年 6 月 28 日 (白石), 特別講演
5. 近藤 丘: 本邦における肺移植臨床の現状と課題, 第 36 回チェストカンファレンス総会, 2003 年 7 月 19 日 (新潟), 特別講演
6. 近藤 丘: 肺移植の医療の現状と課題, 金沢医科大学大学院特別セミナー, 2003 年 10 月 20 日 (金沢), 特別講演
7. 近藤 丘: 肺の病気と肺移植 2003 年東北大学祭記念シンポジウム, 2003 年 11 月 3 日 (仙台), 特別講演
8. 近藤 丘: わが国の肺移植医療の現状と課題, 第 15 回静岡県呼吸器外科医師会, 2004 年 1 月 10 日 (静岡), 特別講演
9. 近藤 丘: 呼吸器外科における最近のトピックスー低侵襲手術と肺移植 第 1 回鹿児島呼吸器懇話会, 2004 年 1 月 16 日 (鹿児島), 特別講演
10. 近藤 丘: 肺移植の現状と今後の課題, 第 78 回日本呼吸器学会東北地方会, 2004 年 2 月 7 日 (仙台), 特別講演
11. 近藤 丘: 肺癌外科治療の最近の方向性, 第 2 回千葉肺癌カンファレンス, 2004 年 7 月 2 日 (千葉), 特別講演
12. 近藤 丘: わが国の肺移植の現状と成績, 旭川医大肺癌勉強会学術講演会, 2004 年 7 月 16 日 (旭川), 特別講演
13. 近藤 丘: LAM に関する肺移植, 第 8 回関東肺移植検討会, 2004 年 10 月 1 日 (東京), 特別講演
14. 近藤 丘: 再生医療-肺移植, 第 96 回 ACCP 日本支部定期教育講演会, 2004 年 10 月 2 日 (仙台), 特別講演
15. 松村輔二: 我が国における小児肺移植の実態, 小児心臓・肺移植に関する国際シンポジウム, 2003 年 1 月 17 日 (大阪), シンポジウム
16. 松村輔二, 近藤 丘: 本邦における肺移植の現状, 第 20 回日本呼吸器外科学会総会, 2003 年 5 月 9 日 (東京), 特別報告
17. 松村輔二, 岡田克典, 田畑俊治, 桜田晃, 菅原崇史, 松田安史, 近藤 丘: 肺移植における marginal

- donor の利用. 第 10 回日本臓器保存生物医学会. 2003 年 5 月 25 日 (仙台). シンポジウム
18. 岡田克典, 松村輔二, 島田和佳, 佐藤雅美, 鈴木 聡, 遠藤千頭, 星川 康, 桜田 晃, 田畑俊治, 相川広一, 岸本晃司, 井口篤志, 半田政志, 佐渡 哲, 近藤 丘: 脳死肺移植の現状と問題点. 第 103 回日本外科学会総会. 2003 年 6 月 3 日 (札幌). パネルディスカッション
 19. 岡田克典, 近藤丘: 肺移植の最前線. 第 2 回山形医療セミナー. 2003 年 6 月 13 日 (山形). 特別講演
 20. 松村輔二, 星川 康, 桜田 晃, 岸本晃司, 菅原崇史, 山中澄隆, 近藤 丘: 胸骨正中経路による右肺管状切除全摘術. 第 44 回日本肺癌学会総会. 2003 年 11 月 7 日 (東京). ビデオセッション
 21. 松村輔二: 肺移植. 第 4 回移植医療勉強会. 2004 年 5 月 16 日 (東京). 特別講演
 22. 岡田克典, 松村輔二, 田畑俊治, 海津慶子, 佐藤雅美, 近藤 丘: 肺移植の現状. 第 44 回日本呼吸器学会総会. 2004 年 4 月 1 日 (東京). ワークショップ
 23. 松村輔二, 岡田克典, 鈴木 聡, 星川 康, 桜田 晃, 田畑俊治, 佐藤雅美, 近藤 丘: 超音波凝固切開装置と吸収性縫合補強材による切離面を閉鎖しない拡大肺区域切除例. 第 104 回日本外科学会総会. 2004 年 4 月 7 日 (大阪). パネルディスカッション
 24. 松村輔二, 岡田克典, 田畑俊治, 佐渡 哲, 星川 康, 菅原崇史, 松田安史, 海津慶子, 近藤 丘: 脳死肺移植からみたドナー情報伝達の現状と問題点. 第 40 回日本移植学会総会. 2004 年 9 月 18 日 (岡山). シンポジウム
 25. 岡田克典, 松村輔二, 菅原崇史, 佐渡 哲, 田畑俊治, 海津慶子, 近藤 丘: AUC0-4 を用いた肺移植後シクロスポリン血中濃度モニタリングの経験. 第 40 回日本移植学会総会. 2004 年 9 月 18 日 (岡山). パネルディスカッション
 26. 岡田克典, 松村輔二, 佐渡 哲, 田畑俊治, 星川 康, 鈴木 聡, 大石 久, 近藤 丘: LAM に対する肺移植の経験. 第 8 回日本気胸・嚢胞性疾患学会総会. 2004 年 9 月 30 日 (横浜). シンポジウム
 27. 松村輔二, 田畑俊治, 岡田克典, 星川 康, 桜田 晃, 佐渡 哲, 鈴木 聡, 近藤 丘: 前縦隔疾患に対する胸腔鏡下手術と開胸手術の適応評価. 第 66 回日本臨床外科学会総会. 2004 年 10 月 14 日 (東京). シンポジウム
 31. 松村輔二: 肺炎と肺癌の鑑別. 第 5 回泉中央地区感染症勉強会. 2004 年 6 月 18 日 (仙台). 特別講演

2) 一般演題

1. 田畑俊治, 松村輔二, 岡田克典, 島田和佳, 鈴木聡, 遠藤千頭, 星川 康, 桜田 晃, 岸本晃司, 相川広一, 菅原崇史, 松田安史, 山中澄隆, 近藤丘: 両側下葉切除を付加した脳死両肺移植の経験. 第 19 回日本肺および心臓移植研究会. 2003 年 1 月 19 日 (大阪)
2. 宮本 彰, 遠藤千頭, 桜田 晃, 相川広一, 岸本晃司, 山中澄隆, 菅原崇史, 松田安史, 佐藤雅美, 近藤 丘: 当科における PDT8 年の経験. 第 19 回東北肺癌研究談話会. 2003 年 1 月 19 日 (仙台)

3. 山中澄隆, 遠藤千頭, 桜田 晃, 相川広一, 宮本 彰, 佐藤雅美, 近藤 丘, 半田政志: 重喫煙者における術前マーキング適応基準に関する検討. 第 19 回東北肺癌研究談話会. 2003 年 1 月 19 日 (仙台)
4. 桜田 晃, 佐藤雅美, 近藤 丘: 気管支鏡による気道線毛運動観察の試みについて. 第 119 回加齢研集談会. 2003 年 1 月 24 日 (仙台)
5. 菅原崇史, 松村輔二, 田畑俊治, 岡田克典, 鈴木 聡, 星川 康, 松田安史, 近藤 丘: ラット肺移植虚血再灌流障害における Geranylgeranylacetone のアポトーシス制御並びに肺障害抑制効果. 第 18 回 Critical Care Medicine 懇話会. 2003 年 2 月 13 日 (仙台)
6. 山中澄隆, 岡田克典, 島田和佳, 岸本晃司, 遠藤千頭, 田畑俊治, 相川広一, 宮本 彰, 桜田 晃, 鈴木 聡, 菅原崇史, 松田安史, 星川 康, 近藤 丘: 甲状腺機能亢進症を合併し, 術後循環管理に難渋した原発性肺高血圧症に対する両側生体部分肺移植の一例. 第 76 回日本呼吸器学会東北地方会. 2003 年 2 月 15 日 (盛岡)
7. 小荒井晃, 小川浩正, 大河原雄一, 杉浦久敏, 一瀬正和, 服部俊夫, 鈴木 聡, 田畑俊治, 相川広一, 宮本 彰, 近藤 丘: 両側肺嚢胞の急速な拡大で急性呼吸不全に陥り, 手術により改善し得た一例. 第 76 回日本呼吸器学会東北地方会. 2003 年 2 月 15 日 (盛岡)
8. 松村輔二, 鈴木 聡, 岡田克典, 遠藤千頭, 星川 康, 桜田 晃, 田畑俊治, 相川広一, 山中澄隆, 宮本 彰, 菅原崇史, 松田安史, 近藤 丘: 胸腺疾患に対する胸腔鏡下手術の経験. 第 14 回宮城胸腔鏡談話会. 2003 年 2 月 26 日 (仙台)
9. ホウ・ビン, 鈴木 聡, 西條芳文, 田畑俊治, 星川 康, 近藤 丘: 冷却再加温が肺血管内皮細胞の透過性におよぼす影響. 第 11 回バイオフィジオロジー研究会. 2003 年 2 月 21 日 (京都)
10. ホウ・ビン, 鈴木 聡, 西條芳文, 田畑俊治, 星川 康, 近藤 丘: 冷却再加温が肺血管内皮細胞の透過性におよぼす影響. 第 7 回東北肺循環研究会. 2003 年 3 月 15 日 (仙台)
11. 松村輔二, 鈴木 聡, 岡田克典, 遠藤千頭, 星川 康, 桜田 晃, 田畑俊治, 相川広一, 山中澄隆, 宮本 彰, 菅原崇史, 松田安史, 近藤 丘: 重症筋無力症に対する胸腔鏡下拡大胸腺摘除術の経験. 第 14 回内視鏡外科フォーラム. 2003 年 4 月 19 日 (須賀川)
12. 松田安史, 星川 康, 鈴木 聡, 岡田克典, 菅原崇史, 遠藤千頭, 松村輔二, 佐藤雅美, 近藤 丘: ラット肺高血圧モデルに対する PPAR γ ligand の抑制効果. 第 20 回日本呼吸器外科学会総会. 2003 年 5 月 8 日 (東京)
13. 田畑俊治, 松村輔二, 岡田克典, 鈴木 聡, 遠藤千頭, 星川 康, 桜田 晃, 相川広一, 菅原崇史, 松田安史, 宮本 彰, 山中澄隆, 近藤 丘: 両側下葉切除を付加した脳死両肺移植の経験. 第 20 回日本呼吸器外科学会総会. 2003 年 5 月 9 日 (東京)
14. 桜田 晃, 山中澄隆, 宮本 彰, 相川広一, 遠藤千頭, 佐藤雅美, 高橋里美, 半田政志, 斎藤泰紀, 松村輔二, 近藤 丘: 原発性肺癌の患者構成と手術成績の変化. 第 20 回日本呼吸器外科学会総会. 2003 年 5 月 9 日 (東京)
15. 星川 康, 久保裕司, 松田安史, 鈴木 聡, 田畑俊治, 遠藤千頭, 岡田克典, 松村輔二, 佐藤雅美, 半田政志, 近藤 丘: 高齢者の肺切除術後肺炎と上気道防御反射の低下. 第 20 回日本呼吸器外科学会総会. 2003 年 5 月 8 日 (東京)
16. 小柳津毅, 一ノ瀬高志, 佐藤雅美, 半田政志, 近藤 丘: 上葉原発小型非小細胞肺癌の気管分岐

- 部 (#7) リンパ節転移の検討. 第20回日本呼吸器外科学会総会. 2003年5月8日(東京)
17. 中村好宏, 渡辺俊一, 狩集弘太, 遠藤千頭, 佐藤雅美, 近藤 丘, 坂田隆造: 経胸超音波による部位別胸膜運動評価に関する検討. 第20回日本呼吸器外科学会総会. 2003年5月8日(東京)
 18. 中村好宏, 桜田 晃, 遠藤千頭, 近藤 丘, 渡辺俊一, 坂田隆造: 気管・気管支の粘液線毛運動の方向に関する検討. 第26回日本気管支学会総会. 2003年5月29日(東京)
 19. 桜田 晃, 佐藤雅美, 中村好宏, 遠藤千頭, 相川広一, 宮本 彰, 山中澄隆, 松村輔二, 近藤 丘: 気道線毛運動の観察についての検討. 第26回日本気管支学会総会. 2003年5月29日(東京)
 20. 宮本 彰, 遠藤千頭, 桜田 晃, 相川広一, 山中澄隆, 菅原崇史, 松田安史, 佐藤雅美, 近藤 丘: 当科におけるPDT8年の成績. 第26回日本気管支学会総会. 2003年5月29日(東京)
 21. 菅原崇史, 松村輔二, 岡田克典, 田畑俊治, 松田安史, 島田和佳, 遠藤千頭, 星川 康, 桜田 晃, 鈴木 聡, 佐藤雅美, 近藤 丘: 拡大ビデオスコープによる手術後気管支粘膜評価の経験. 第26回日本気管支学会総会. 2003年5月29日(東京)
 22. 高橋博人, 小柳津毅, 山中秀樹, 須田秀一, 松浦圭文, 太田保世, 高橋里美, 半田政志, 遠藤千頭, 近藤 丘: 手術適応決定における経気管超音波による悪性腫瘍肺門部浸潤診断の有用性. 第26回日本気管支学会総会. 2003年5月29日(東京)
 23. 相川広一, 遠藤千頭, 桜田 晃, 山中澄隆, 宮本 彰, 佐藤雅美, 菅原崇史, 松田安史, 近藤 丘: 自家蛍光気管支内視鏡ビデオシステムを用いた気道内病変の描出について. 第26回日本気管支学会総会. 2003年5月29日(東京)
 24. 山中澄隆, 岡田克典, 島田和佳, 遠藤千頭, 田畑俊治, 相川広一, 宮本 彰, 松村輔二, 桜田晃, 鈴木聡, 星川康, 菅原崇史, 松田安史, 近藤丘: 甲状腺機能亢進症を合併し, 術後循環管理に難渋した原発性肺高血圧症に対する両側生体部分肺移植の一例. 第26回日本気管支学会総会. 2003年5月29日(東京)
 25. 島田和佳, 岡田克典, 松村輔二, 遠藤千頭, 佐藤雅美, 半田政志, 森谷卓也, 近藤 丘: 胸腺癌症例の再発進展様式と治療法の検討. 第103回日本外科学会総会. 2003年6月3日(札幌)
 26. 菅原崇史, 松村輔二, 田畑俊治, 岡田克典, 鈴木 聡, 島田和佳, 星川 康, 遠藤千頭, 松田安史, 近藤丘: ラット肺移植虚血再灌流傷害におけるアポトーシス制御ならびに肺傷害抑制効果. 第103回日本外科学会総会. 2003年6月3日(札幌)
 27. 宮本彰, 田畑俊治, 鈴木 聡, 相川広一, 佐藤雅美, 近藤 丘: 精巣腫瘍術後10年経過後に転移性肺腫瘍が疑われた好酸球性肉芽腫の1例. 第145回日本外科集談会. 2003年6月14日(仙台)
 28. 山中澄隆, 松村輔二, 桜田晃, 近藤丘: 奇静脈に発生した血管腫の1例. 第145回東北外科集談会. 2003年6月14日(仙台)
 29. 松田安史, 星川 康, 鈴木 聡, 鈴木 貴, 久保裕司, 岡田克典, 田畑俊治, 菅原崇史, 遠藤千頭, 松村輔二, 佐藤雅美, 近藤 丘: ラット肺高血圧モデルに対するPPAR γ ligandの抑制効果. 第3回Integrated Pulmonary Circulation Research. 2003年6月28日(東京)
 30. 海津慶子, 岡田克典, 松村輔二, 近藤 丘: 当施設における肺移植目的で紹介された患者の分析. 第13回日本呼吸管理学会. 2003年8月1日(千葉)
 31. 山中秀樹, 高橋博人, 千田雅之, 須田秀一, 近藤 丘: 小児の後縦隔に発生した巨大神経原性腫

瘍の一切除例。第 42 回日本肺癌学会東北地方会。2003 年 8 月 1 日 (郡山)

32. 松村輔二, 岡田克典, 鈴木 聡, 星川 康, 桜田 晃, 大石 久, 佐藤雅美, 近藤 丘: 超音波凝固切開装置と吸収性縫合補強材による切離面を閉鎖しない肺区域切除。第 42 回日本肺癌学会東北地方会。2003 年 8 月 1 日 (郡山)
33. 大石 久, 桜田 晃, 星川 康, 岡田克典, 相川広一, 鈴木 聡, 松村輔二, 佐藤雅美, 近藤 丘: 気道塞栓子と有茎筋皮弁を用いた膿胸腔閉鎖手術の経験。第 42 回日本肺癌学会東北地方会。2003 年 8 月 1 日 (郡山)
34. 松村輔二, 岡田克典, 鈴木 聡, 星川 康, 桜田 晃, 田畑俊治, 大石 久, 佐藤雅美, 近藤 丘: 当科における前縦隔腫瘍に対する胸腔鏡下手術の経験。第 146 回東北外科集談会。2003 年 9 月 13 日 (郡山)
35. 菅原崇史, 岡田克典, 松村輔二, 田畑俊治, 松田安史, 岸本晃司, 佐藤雅美, 近藤 丘: AUC0-2 を用いた肺移植後シクロスポリンモニタリングの経験。第 39 回日本移植学会総会。2003 年 10 月 28 日 (大阪)
36. 松田安史, 星川 康, 岡田克典, 鈴木 聡, 田畑俊治, 菅原崇史, 松村輔二, 佐藤雅美, 近藤 丘: 肺高血圧モデルにおいて PPAR γ ligand は PGI₂ 誘導体への相加的な作用を有する。第 39 回日本移植学会総会。2003 年 10 月 28 日 (大阪)
37. 田畑俊治, 松村輔二, 岡田克典, 近藤 丘: 長期生着した異種心および肺移植片における遺伝子発現の分析。第 39 回日本移植学会総会。2003 年 10 月 28 日 (大阪)
38. 海津慶子, 近藤陽子, 松村輔二, 岡田克典, 田畑俊治, 岸本晃司, 松田安史, 近藤 丘: 肺移植におけるレシピエントコーディネーターの役割。第 39 回日本移植学会総会。2003 年 10 月 28 日 (大阪)
39. 呉書林, 遠藤千頭, 佐藤雅美, 桜田 晃, 相川広一, 董 博鳴, 近藤 丘: 原発性肺扁平上皮癌及び腺癌における MMPs ならび TIMPs の発現の検討。第 44 回日本肺癌学会総会。2003 年 11 月 6 日 (東京)
40. 大石久, 山中澄隆, 宮本 彰, 桜田 晃, 遠藤千頭, 佐藤雅美, 半田政志, 松村輔二, 近藤 丘: 肺癌に対する管状切除術の手術成績の検討。第 44 回日本肺癌学会総会。2003 年 11 月 6 日 (東京)
41. 桜田晃, 佐藤雅美, 遠藤千頭, 相川広一, 宮本 彰, 山中澄隆, 星川 康, 岡田克典, 鈴木 聡, 松村輔二, 半田政志, 近藤 丘: pN1 症例に関する検討。第 44 回日本肺癌学会総会。2003 年 11 月 6 日 (東京)
42. 董博鳴, 佐藤雅美, 遠藤千頭, 相川広一, 呉 書林, 薄田勝男, 佐川元保, 半田政志, 近藤 丘: 予後因子としての CT 胸部腫瘍面積遺残率についての検討。第 44 回日本肺癌学会総会。2003 年 11 月 6 日 (東京)
43. 松村輔二, 海津慶子, 近藤陽子, 土井秀之, 里見進: 「臓器移植」ってどんなこと?。人来田中学校出前授業。2003 年 11 月 27 日 (仙台)
44. 松田安史, 星川 康, 岡田克典, 鈴木 聡, 田畑俊治, 菅原崇史, 松村輔二, 佐藤雅美, 近藤 丘: PPAR γ ligand は PGI₂ の肺高血圧症抑制作用に相加的な効果を有する。第 6 回東北移植研究会。2003 年 11 月 29 日 (仙台)
45. 菅原崇史, 岡田克典, 松村輔二, 田畑俊治, 星川 康, 松田安史, 鈴木 聡, 桜田 晃, 佐藤雅

- 美, 近藤 丘: AUC0-4 を用いた肺移植後シクロスポリンモニタリングの経験. 第 6 回東北移植研究会. 2003 年 11 月 29 日 (仙台)
46. 松村輔二, 岡田克典, 鈴木 聡, 星川 康, 桜田 晃, 田畑俊治, 大石 久, 佐藤雅美, 近藤 丘: 当科における前縦隔腫瘍に対する胸腔鏡下手術の経験. 第 16 回日本内視鏡外科学会総会. 2003 年 12 月 5 日 (岡山)
47. 菅原崇史, 松村輔二, 田畑俊治, 岡田克典, 鈴木 聡, 星川 康, 松田安史, 藤村重文, 近藤 丘: ラット肺移植虚血再灌流傷害における GGA のアポトーシス抑制ならびに肺傷害抑制効果. 第 7 回 Acute Lung Injury 研究会. 2003 年 2 月 15 日 (東京)
48. 菅原崇史, 田畑俊治, 松村輔二, 岡田克典, 鈴木 聡, 松田安史, 近藤 丘: 新しい肺保存液の開発に向けて. 第 20 回日本肺および心肺移植研究会. 2004 年 1 月 24 日 (千葉)
49. 田畑俊治, 岡田克典, 松村輔二, 鈴木 聡, 星川 康, 桜田 晃, 澤田貴裕, 菅原崇史, 松田安史, 海津慶子, 佐藤雅美, 近藤 丘: 両側生体肺移植後, 両側気管支吻合部肺動脈瘻にて術死した 1 例. 第 20 回日本肺および心肺移植研究会. 2004 年 1 月 24 日 (千葉)
50. 松村輔二, 田畑俊治, 近藤 丘, 南 正人, 中根 茂, 松田 暉, 伊達洋至, 青江 基: 肺移植からみた脳死ドナーの評価と利用の状況. 第 20 回日本肺および心肺移植研究会. 2004 年 1 月 24 日 (千葉)
51. 松村輔二, 岡田克典, 星川 康, 桜田 晃, 田畑俊治, 鈴木 聡, 菅原崇史, 大石 久, 近藤 丘: 当科における肺がんに対する内視鏡下手術の現状と展望. 第 15 回内視鏡外科フォーラム. 2004 年 3 月 27 日 (仙台)
52. 大石 久, 桜田 晃, 山中澄隆, 松田安史, 菅原崇史, 宮本 彰, 松村輔二, 遠藤千頭, 佐藤雅美, 近藤 丘: 当科における気管支超音波ガイド下穿刺吸引細胞診の検討. 第 20 回東北肺癌研究談話会. 2004 年 1 月 31 日 (仙台)
53. 久田 修, 秋山健一, 菊地利明, 西條康夫, 渡辺 彰, 貫和敏博, 佐藤雅美, 近藤 丘: 若年で発症し診断に難渋した mucoepidermoid carcinoma の 1 例. 第 20 回東北肺癌研究談話会. 2004 年 1 月 31 日 (仙台)
54. 佐藤雅美, 藤村重文, 近藤 丘: p Stage I, II 非小細胞肺癌治療切除症例に対する術後補助化学療法の検討～術後 8 年経過報告. 第 20 回東北肺癌研究談話会. 2004 年 1 月 31 日 (仙台)
55. 鈴木聡, 菅原崇史, 松田安史, 田畑俊治, 星川 康, 近藤 丘: 肺の炎症の制御における内因性グルココルチコイドの役割. 第 19 回 Critical Care Medicine 懇話会. 2004 年 2 月 19 日 (仙台)
56. 松田安史, 星川 康, 岡田克典, 高橋史行, 飴島慎吾, 岡田克典, 鈴木 聡, 田畑俊治, 松村輔二, 佐藤雅美, 近藤 丘: 慢性低酸素曝露による肺血管壁肥厚, 右心室肥大への PPAR γ ligand の効果. 第 44 回日本呼吸器学会総会. 2004 年 4 月 1 日 (東京)
57. 松田安史, 星川 康, 岡田克典, 鈴木 聡, 田畑俊治, 松村輔二, 佐藤雅美, 近藤 丘: ラット肺高血圧モデルにおける PPAR γ ligand の PGI $_2$ 誘導体への相加的効果. 第 44 回日本呼吸器学会総会. 2004 年 4 月 2 日 (東京)
58. 鈴木 聡, ホウ・ビン, 菅原崇史, 松田安史, 田畑俊治, 星川 康, 岡田克典, 松村輔二, 近藤 丘: 微小管安定化による early graft failure の克服. 第 104 回日本外科学会総会. 2004 年 4 月 7 日 (大阪)

59. 石橋洋則, 鈴木 聡, 鈴木 貴, 砂盛 誠, 笹野公伸, 近藤 丘: 胸腺腫における性ステロイドホルモン受容体の検討. 第 104 回日本外科学会総会. 2004 年 4 月 7 日 (大阪)
60. 松村輔二, 近藤 丘: 気管支形成術の標準的手術手技. 第 104 回日本外科学会総会. 2004 年 4 月 8 日 (大阪)
61. 松田安史, 星川 康, 岡田克典, 菅原崇史, 宮本 彰, 山中澄隆, 田畑俊治, 桜田 晃, 鈴木 聡, 松村輔二, 佐藤雅美, 近藤 丘: 外傷性気管・気管支損傷手術症例における形成部合併症についての検討. 第 104 回日本外科学会総会. 2004 年 4 月 8 日 (大阪)
62. 近藤 丘: 臓器移植手技の実際. 第 58 回手術手技研究会. 2004 年 5 月 15 日 (福岡市)
63. 鈴木 聡, 近藤 丘: グルココルチコイド局所代謝の分子機構と急性肺傷害の抑制. 第 21 回日本呼吸器外科学会総会. 2004 年 5 月 27 日 (横浜)
64. 菅原崇史, 松村輔二, 桜田 晃, 鈴木 聡, 岡田克典, 星川 康, 田畑俊治, 佐藤雅美, 近藤 丘: 臨床病期 Ia 肺癌に対する胸腔鏡下肺葉・区域切除の遠隔成績. 第 21 回日本呼吸器外科学会総会. 2004 年 5 月 27 日 (横浜)
65. 岡田克典, 島田和佳, 松村輔二, 佐藤雅美, 鈴木 聡, 星川 康, 田畑俊治, 半田政志, 藤村重文, 近藤 丘: 縦隔原発非精上皮腫悪性腫瘍症例の治療法と予後. 第 21 回日本呼吸器外科学会総会. 2004 年 5 月 27 日 (横浜)
66. 桜田 晃, 佐藤雅美, 松田安史, 菅原崇史, 山中澄隆, 宮本 彰, 田畑俊治, 松村輔二, 近藤 丘: 蛍光気管支鏡を用いた診断. 第 27 回日本呼吸器内視鏡学会総会. 2004 年 6 月 2 日 (大阪)
67. 大河内真也, 久田 修, 秋山健一, 菊地利明, 木村雄一郎, 鈴木拓児, 前門戸任, 田澤立之, 徳江豊, 海老名雅仁, 西條康夫, 渡辺 彰, 佐藤雅美, 近藤 丘, 貫和敏博: 繰り返し経気管支的肺生検を施行したにも関わらず確定診断し得なかった若年 mucoepidermoid carcinoma の一例. 第 27 回日本呼吸器内視鏡学会総会. 2004 年 6 月 2 日 (大阪)
68. 桜田 晃, 佐藤雅美, 遠藤千頭, 山中澄隆, 宮本 彰, 菅原崇史, 松田安史, 田畑俊治, 松村輔二, 近藤 丘: 気管支鏡に関わる危機管理を考える. 第 27 回日本呼吸器内視鏡学会総会. 2004 年 6 月 2 日 (大阪)
69. 大石 久, 桜田 晃, 佐藤雅美, 遠藤千頭, 山中澄隆, 宮本 彰, 松村輔二, 近藤 丘: 気管支超音波ガイド下穿刺吸引細胞診による腫大リンパ節の診断. 第 27 回日本呼吸器内視鏡学会総会. 2004 年 6 月 2 日 (大阪)
70. 中村好宏, 渡辺俊一, 遠藤千頭, 酒瀬川浩一, 狩集弘太, 福森和彦, 近藤 丘: NIH image を用いた超音波内視鏡画像の画像解析に関する検討. 第 27 回日本呼吸器内視鏡学会総会. 2004 年 6 月 3 日 (大阪)
71. 松田安史, 菅原崇史, 桜田 晃, 佐藤雅美, 山中澄隆, 宮本 彰, 大石 久, 石橋洋則, 三井匡史, 井上国彦, 田畑俊治, 松村輔二, 近藤 丘: 自家蛍光気管支鏡の有用性の検討. 第 27 回日本呼吸器内視鏡学会総会. 2004 年 6 月 3 日 (大阪)
72. 大石 久, 田畑俊治, 井上国彦, 鈴木 聡, 近藤 丘: 急速に増大し特殊な画像所見を呈した肺過誤腫の 1 例. 第 147 回東北外科集談会. 2004 年 6 月 12 日 (仙台)
73. 松村輔二, 岡田克典, 星川 康, 大石 久, 近藤 丘: 骨膜肉腫肺転移に対して気管支血管形成を行い右肺下葉を温存した 1 例. 第 147 回東北外科集談会. 2004 年 6 月 12 日 (仙台)

74. 松村輔二, 星川 康, 桜田 晃, 山中秀樹, 岡田克典, 大石 久, 澤田貴裕, 近藤 丘: ポリマー製クリップを用いた肺分画症異常流入血管の結紮処理. 第15回宮城胸腔鏡外科談話会. 2004年2月27日(仙台)
75. 大石 久, 田畑俊治, 桜田 晃, 鈴木 聡, 松村輔二, 近藤 丘: 術前診断が困難であったBALTリンパ腫の1例. 日本肺癌学会東北地方会. 2004年7月31日(仙台)
76. 田畑俊治, 箕輪宗生, 桜田 晃, 星川 康, 岡田克典, 鈴木 聡, 松村輔二, 近藤 丘: 開胸肺生検の病理所見からみた肺リンパ管筋腫症の一例. 第43回日本肺癌学会東北地方会. 2004年7月31日(仙台)
77. 佐渡 哲, 岡田克典, 星川 康, 大石 久, 松村輔二, 近藤 丘: 脳死肺移植を施行した肺リンパ管筋腫症の一例. 第148回東北外科集談会. 2004年9月11日(山形)
78. 野田雅史, 箕輪宗生, 保坂智子, 佐渡 哲, 田畑俊治, 星川 康, 岡田克典, 鈴木 聡, 松村輔二, 半田政志, 近藤 丘: 胸腔鏡下自然気胸の術中所見と病理所見の比較. 第8回日本気胸・嚢胞性肺疾患学会総会. 2004年10月1日(横浜)
79. 松田安史, 菅原崇史, 桜田 晃, 佐藤雅美, 石橋洋則, 山中澄隆, 宮本 彰, 遠藤千頭, 大石 久, 田畑俊治, 松村輔二, 近藤 丘: 自家蛍光気管支鏡を用いた診断の有効性の検討. 第45回日本肺癌学会総会. 2004年10月25日(横浜)
80. 石橋洋則, 鈴木 聡, 新井川弘道, 保坂智子, 箕輪宗生, 野田雅史, 佐渡 哲, 桜田 晃, 星川 康, 田畑俊治, 松村輔二, 近藤 丘: 悪性胸膜中皮腫におけるステロイド受容体発現の意義. 第45回日本肺癌学会総会. 2004年10月25日(横浜)
81. 海津慶子, 近藤陽子, 土井秀之, 阿津 聡, 井口 篤, 柴 信行, 松村輔二, 里見 進: 心停止下臓器提供と移植が同時に行われた際の院内コーディネーション. 第7回東北移植研究会. 2004年11月20日(仙台)

5. 学会主催など

1. 近藤 丘: 第19回東北肺癌研究談話会 代表世話人 2003年1月18日(仙台市・長陵会館)
2. 近藤 丘: 第10回宮城肺癌治療研究会 世話人 2003年1月31日(仙台市・ホテルメトロポリタン)
3. 近藤 丘: 第18回Critical Care Medicine 懇話会世話人 2003年2月13日(仙台市・長陵会館)
4. 近藤 丘: 第10回日本気管支学会気管支鏡認定医・指導医大会 世話人 2003年2月22日(仙台市・長陵会館)
5. 近藤 丘: 第14回宮城胸腔鏡外科談話会 代表世話人 2003年2月28日(仙台市・長陵会館)
6. 近藤 丘: 第76回日本呼吸器学会東北地方会・日本結核病学会東北地方会 世話人 2003年2月15日(盛岡市・岩手医科大学附属循環医療センター)
7. 近藤 丘: 第14回内視鏡外科フォーラム 世話人 2003年4月19日(須賀川市・翠光苑)
8. 近藤 丘: 第145回東北外科集談会 会長 2003年6月14日(仙台市・長陵会館他)
9. 近藤 丘: 第42回日本肺癌学会東北支部会・第29回日本気管支学会東北支部会 支部会長

2003年8月2日(郡山市・ビッグアイ)

10. 近藤 丘: 第77回日本呼吸器学会東北地方会・第107回日本結核病学会東北地方会 世話人
2003年9月13日(郡山市・市民文化センター)
11. 近藤 丘: 第146回東北外科集談会 世話人 2003年9月13日(郡山市・保健所ホール他)
12. 近藤 丘: 第6回東北移植研究会 世話人 2003年11月29日(仙台市・良陵会館)
13. 近藤 丘: 第11回宮城肺癌治療研究会 世話人 2004年1月30日(仙台市・ホテルメトロポリタン)
14. 近藤 丘: 第20回東北肺癌研究談話会 世話人 2004年1月31日(仙台市・良陵会館)
15. 近藤 丘: 第15回宮城胸腔鏡外科談話会 代表世話人 2004年2月27日(仙台市・良陵会館)
16. 近藤 丘: 第19回 Critical Care Medicine 懇話会 世話人 2004年2月19日(仙台市・良陵会館)
17. 近藤 丘: 第15回内視鏡外科フォーラム 世話人 2004年3月27日(仙台市・国際センター)
18. 近藤 丘: 第147回東北外科集談会 会長 2004年6月12日(仙台市・良陵会館他)
19. 近藤 丘: 第43回日本肺癌学会東北支部会・第30回日本呼吸器内視鏡学会東北支部会 会長
2004年7月31日(仙台市・良陵会館)
20. 近藤 丘: 第148回東北外科集談会 世話人 2004年9月11日(山形市・山形大学医学部)
21. 近藤 丘: 第7回東北移植研究会 世話人 2004年11月20日(仙台市・良陵会館)

6. その他

受賞

1. 石橋洋則: America Association for Cancer Research (アメリカ癌学会) 第96回 AACR training award in Anaheim 2004. 3. 30
2. 大石 久: 第21回日本呼吸器外科学会総会優秀示説演題(日本呼吸器外科学会) 2004年2月1日
3. 鈴木 聡: 第92回日本臨床生理研究会賞(臨床呼吸生理研究会) 2004年11月13日

腫瘍循環研究分野

担当教授 佐藤 靖 史

1. 研究分野紹介

当研究分野のスタッフは、佐藤靖史教授、堀勝義助教授、安部まゆみ助手であり、佐藤靖史教授は安部まゆみ助手とともに血管新生の分子機構とその制御に関する研究を、堀勝義助教授は腫瘍血流制御による癌治療の基礎的研究を進めている。なお、安部まゆみ助手は、平成 17 年 4 月 1 日、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科ナノメディシン講座の教授として転出した。

主な研究内容

・血管新生の分子機構とその制御に関する研究

血管新生は、促進因子と抑制因子のバランスによって調節されている。これまでに多くの促進因子や抑制因子が同定されてきた。中でも血管内皮細胞に特異性の高い血管内皮増殖因子（VEGF）やアンジオポエチンは特に重要な調節因子と考えられている。血管内皮細胞は、これらの因子の刺激に反応して種々の遺伝子を発現し、それら遺伝子産物が血管新生の調節に深く関与すると理解されている。そこで、血管新生の過程で血管内皮細胞において機能する転写因子の解析を進め、個々の転写因子の標的遺伝子を同定すると共に、血管内皮細胞に発現する転写因子には血管新生促進的に機能するもの、血管新生抑制的に機能するものがあることを明らかにした。また、血管新生を調節する未知の遺伝子を得ることを目的に、マウス胚性幹（ES）細胞が血管前駆細胞を経て血管内皮細胞に分化する過程で発現する遺伝子群を、subtraction 法を行って単離・同定し、新規の血管新生調節因子を明らかにして、その機能の解析を進めている。さらに、VEGF 刺激によって血管内皮細胞での発現が誘導される遺伝子群を cDNA microarray 法を用いて網羅的に解析し、その中から、血管新生の刺激に反応して血管内皮自身が産生し、血管新生を抑制する negative feedback 調節因子としての機能を果たすと考えられる新規の機能性因子を見出し、解析を進めている。

・腫瘍血流制御による癌治療の基礎的研究

固形腫瘍の病態生理、特に腫瘍微小循環動態は癌の治療に密接に関連している。最近、コンプレタスタチン A-4（African bush willow から抽出された生薬）誘導体が選択的かつ不可逆的な腫瘍血流遮断作用を有し、癌への栄養供給を断つことにより広範囲の腫瘍壊死を誘導することを示した。同時に、その微小循環メカニズムと壊死誘導のプロセスを解明した。現在、この基礎的所見に立脚した癌治療、お

よび DDS への応用研究を進めている。

2. 研究報告

1) 著書（和文・英文）

1. 佐藤靖史. 血管新生. 臨床腫瘍：87-94, 癌と化学療法社, 2003.
2. 佐藤靖史. 腫瘍血管. 内科学 第2版 1：59-60, 文光社, 2003.
3. 佐藤靖史. 血管新生. 生活習慣病キーワード 1：32-33, 医事出版社, 2004.
4. 佐藤靖史, 安部まゆみ. 脈管形成と血管新生にかかわる転写因子. 基礎から臨床応用までの血管研究がわかる：53-61, 羊土社, 2004.
5. 佐藤靖史. 分子標的療法と血管新生. 治療学：46, ライフサイエンス出版, 2004.
6. Sato Y：The ETS family of transcription factors. In “Genetics of Angiogenesis” (BIOS Scientific Publisher Ltd. Oxford) pp. 55-68, 2003.

2) 英文論文

1. Hori K, Saito S, Sato Y, Akita H, Kawaguchi T, Sugiyama K, Sato H：Differential relationship between changes in tumour size and microcirculatory functions induced by therapy with an antivasular drug and with cytotoxic drugs：implications for evaluation of therapeutic efficacy of AC7700 (AVE8062). *Eur. J. Cancer.* **39**：1957-1966, 2003.
2. Sato Y：Neovascularization; its molecular mechanism and biology. *Intern Med* **42**：295-297, 2003.
3. Sato Y：Molecular diagnosis of tumor angiogenesis and anti-angiogenic cancer therapy. *Int. J. Clin. Oncol.* **8**：200-206, 2003.
4. Sato Y：Aminopeptidase and angiogenesis. *Endothelium* **10**：287-290, 2003.
5. Hori K, Saito S：Microvascular mechanisms by which the combretastatin A-4 derivative AC7700 (AVE8062) induces tumour blood flow stasis. *Br J Cancer.* **89**：1334-1344, 2003.
6. Hori K, Saito S：Induction of tumour blood flow stasis and necrosis: a new function for epinephrine similar to that of combretastatin A-4 derivative AVE8062 (AC7700). *Br J Cancer.* **90**：549-553, 2004.
7. Hasegawa Y, Abe M, Shiiba K, Sasaki I, Sato Y：Transcriptional regulation of human angiopoietin-2 by transcription factor ETS-1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **361**：52-58, 2004.
8. Niizeki O, Miyashita H, Yamasaki T, Akada T, Abe M, Yoshida N, Toshio W, Yoshimatsu H, Sato Y：Transcriptional regulation of angiogenesis-related puromycin-insensitive leucyl-specific aminopeptidase in endothelial cells. *Arch. Biochem. Biophys.* **424**：63-71, 2004.
9. Watanabe D, Takagi H, Suzuma K, Suzuma I, Oh H, Ohashi H, Kemmochi S, Uemura A, Ojima

- T, Suganami E, Miyamoto N, Sato Y, Honda T : Transcription Factor Ets-1 Mediates Ischemia- and VEGF-dependent Retinal Neovascularization. *Am. J. Pathol.* **164**: 1827-1835, 2004.
10. Miyashita H, Kanemura M, Yamazaki T, Abe M, Sato Y : Vascular endothelial zinc finger 1 (Vezf1), an endothelium-specific transcription factor, plays an important role in angiogenesis: possible contribution of stathmin/OP18 as a downstream target gene. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* **24**: 878-884, 2004.
 11. Sato Y : Role of aminopeptidase in angiogenesis. *Biol. Pharm. Bull.* **27**: 772-776, 2004.
 12. Hashiya N, Jo N, Aoki M, Matsumoto K, Nakamura T, Sato Y, Ogata N, Ogiwara T, Kaneda Y, Morishita R : In vivo evidence of angiogenesis induced by transcription factor Ets-1. Ets-1 is located upstream of angiogenesis cascade. *Circulation* **109**: 3035-3041, 2004.
 13. Iizuka M, Abe M, Shiiba K, Sasaki I, Sato Y : Down syndrome candidate region 1 (DSCR1), a downstream target of VEGF in endothelial cells, regulates cell migration and angiogenesis via the functional interaction with integrin $\alpha v \beta 3$. *J. Vasc. Res.* **41**: 334-344, 2004.
 14. Yamazaki T, Akada T, Niizeki O, Suzuki T, Miyashita H, Sato Y : Puromycin insensitive leucyl-specific aminopeptidase (PILSAP) binds and catalyses PDK1, allowing VEGF-stimulated activation of S6K for endothelial cell proliferation and angiogenesis. *Blood* **104**: 2345-2352, 2004.
 15. Watanabe K, Hasegawa Y, Yamashita H, Shimizu K, Ding Y, Abe M, Ohta H, Imakawa K, Hojo K, Maki H, Sonoda H, Sato Y : Vasohibin as an endothelium-derived negative feedback regulator of angiogenesis. *J. Clin. Invest.* **114**: 884-886, 2004.
 16. Tanaka H, Terada Y, Kobayashi T, Okado T, Inoshita S, Kuwahara M, Seth A, Sato Y, Sasaki S : Expression and function of Ets-1 during experimental acute renal failure in rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* **15**: 3083-3092, 2004.
 17. Hori K, Saito S, Tamai M : Effect of irradiation on neovascularization in rat skinfold chambers : Implications for clinical trials of low-dose radiotherapy for wet-type age-related macular degeneration. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **60**: 1564-1571, 2004.
 18. Kanemura M, Abe M, Ueda M, Ueki M, Awaya A, Sato Y : MS-818 accelerates mobilization of endothelial progenitor cells and differentiation to endothelial cells. *Endothelium* **11**: 221-230, 2004.

3) 和文論文

1. 佐藤靖史. 腫瘍血管新生と抗血管新生療法による腫瘍制御. *Annual Review 血液* : 229-235, 2003.
2. 佐藤靖史. 動脈硬化の病態生理・動脈の構造と機能. *血圧* **10**(6) : 17-21, 2003.
3. 佐藤靖史. 血管新生研究の最近の展開. *最新医学* **58**(6) : 128-133, 2003.
4. 佐藤靖史. 血管新生という視点からみた糖尿病性血管合併症 1. 血管新生のメカニズム. *糖尿病合併* **17**(2) : 140-143, 2003.
5. 佐藤靖史. 血管が作られる仕組みを探る・Search for Mechanism of Vascular Formation. *東北医学* **115**(1) : 38-39, 2003.

6. 佐藤靖史. 動脈・静脈・リンパ管形成の運命決定機構. 血管医学 4(6) : 7-10, 2003.
7. 堀 勝義: 腫瘍血流遮断による癌治療: 難治癌に対する新戦略. 加齢研誌 54 : 1-19, 2003.
8. 佐藤靖史. 血管新生の新規調整因子. 分子細胞治療 23(1) : 3-8, 2004.
9. 佐藤靖史. 血管内皮細胞に発現し, 血管新生を調節する新規分子. 実験医学 22(8) : 46-51, 2004.

3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

1) シンポジウム

1. Sato Y : Angiogenesis and Vascular Development Control. JSPS and UCL Joint Seminar. London, UK, June, 2003.
2. Sato Y : Puromycin insensitive leucy-specific aminopeptidase plays an important role in angiogenesis. Korea-Japan joint symposium on Vascular Biology. Doosan, Korea, August, 2003.
3. Sato Y : A novel endothelium-derived negative feedback regulator of angiogenesis. XIIIth International Symposium on Atherosclerosis. Kyoto, Japan, September, 2003.

2) 一般演題

1. Yamazaki T, Akada T, Niizeki O, Miyashita H, Sato Y : Puromycin insensitive leucyl-specific aminopeptidase (PILSAP) associates with PDK1 and is required for the activation of S6K for cell cycle G1/S phase transition in endothelial cells. International Meeting on Angiogenesis in Cancer. Reykjavik, Iceland, June, 2003.
2. Yamazaki T : Puromycin insensitive leucy-specific aminopeptidase (PILSAP) binds and catalyses PDK1 allowing VEGF-stimulated activation of S6K for endothelial cell proliferation and angiogenesis. Korea-Japan joint symposium on Vascular Biology. Doosan, Korea, August, 2003.
3. Hasegawa Y : Transcriptional regulation of angiopoietin-2 by a transcription factor Ets-1 in endothelial cell. Korea-Japan joint symposium on Vascular Biology. Doosan, Korea, August, 2003.
4. Sato Y, Yamazaki T, Miyashita H, Akada T, Niizeki O : Murine puromycin insensitive leucyl-specific aminopeptidase (mPILSAP) regulates VEGF-stimulated G1/S phase transition of endothelial cells via the association of PDK1 and S6K. XIIIth International Symposium on Atherosclerosis. Kyoto, Japan, September, 2003.
5. Mayumi A, Sato Y : A novel angiogenesis-related gene, puromycin-insensitive leucyl-specific aminopeptidase (PILSAP) is involved in the differentiation of endothelial cells. XIIIth International Vascular Biology Meeting. Toronto, Canada, June, 2004.
6. Hori K : Antineoplastic strategy : Irreversible tumor blood flow stasis induced by combretastatin A-4 derivative AVE8062 (AC7700). World Conference on Magic Bullets. Nürnberg, German, September, 2004.

4. 国内学会での発表

1) 特別講演

1. 佐藤靖史：血管を造ったり塞いだりして病気を治療する。市民講座「動脈硬化性の血管病」。仙台，2003，1.
2. 佐藤靖史：血管新生の分子メカニズムを探る。第32回日本血管造影・IVR学会ランチョンセミナー。神戸，2003，5.
3. 佐藤靖史：血管新生の分子メカニズムを探る。第11回生体パーオキシサイド研究会。仙台，2003，8.
4. 佐藤靖史：血管新生の分子制御。第26回日本血栓止血学会・日本動脈硬化学会合同シンポジウム。東京，2003，11.
5. 佐藤靖史：基礎から臨床へのはしわたし。第14回臨床内分泌代謝 Update。岐阜，2004，3.
6. 佐藤靖史：血管形成の分子メカニズム。第6回血管腫・血管奇形 IVR 研究会。東京，2004，5.

2) シンポジウム，ワークショップ，パネルディスカッションなど

1. 佐藤靖史：血管新生抑制因子に関する研究。第28回加齢医学研究所シンポジウム「血管が作られる仕組みを探る」。仙台，2003，2.
2. 佐藤靖史：Vasohibin, a novel endothelium-derived negative feedback regulator of angiogenesis. 第80回日本生理学会大会。福岡，2003，3.
3. 佐藤靖史：血管形成のメカニズム。第26回日本医学会総会。福岡，2003，4.
4. 佐藤靖史：血管新生の分子メカニズムを探る。第57回日本栄養食糧学会。福岡，2003，5.
5. 佐藤靖史：新規血管新生調節分子の単離・同定と機能の解析。第8回がん分子標的治療研究会総会。鹿児島，2003，5.
6. 佐藤靖史：Molecules that regulate vascular regeneration. 第51回日本心臓病学会学術集会。東京，2003，9.
7. 堀 勝義：combretastatin A-4 誘導体 AC7700 が腫瘍血流遮断と抗腫瘍効果を発現する微小循環メカニズム。第3回トランスレーショナルリサーチワークショップ。淡路，2003，9.
8. 佐藤靖史：動脈硬化性の血管病。市民講座。仙台，2003，10.
9. 佐藤靖史：蛋白分解酵素系と血管新生。第26回日本血栓止血学会学術集会。東京，2003，11.
10. 佐藤靖史：A novel endothelium-derived angiogenesis inhibitor and tumor angiogenesis. 平成16年度第1回がん特定国際シンポジウム「Global Trends in Cancer Research」。東京，2004，7.
11. 佐藤靖史：A novel endothelium-derived angiogenesis inhibitor. 日本学術振興会未来開拓学術研究推進事業「血管新生と分化制御」研究推進委員会主催国際シンポジウム。神戸，2004，8.
12. 安部まゆみ，渡辺和秀，長谷川康弘，志水一江，太田英樹，今川敬一，真木英雄，前川隆司，園田光：内皮が産生する新規血管新生抑制因子 vasohibin と腫瘍血管新生。第63回日本癌学会学術総会。福岡，2004，9.

13. 佐藤靖史: Vasohibin as an endothelium derived negative feedback regulator of angiogenesis. 第 1 回日本血管生物医学会. 淡路島, 2004, 11.

3) 一般演題

1. 長谷川康弘, 安部まゆみ, 山崎 研, 照山和秀, 佐藤靖史: 血管新生調節因子 angiopoietin-2 の転写調節機構の解析. 第 76 回組織培養学会. 東京, 2003, 5.
2. 山崎 研, 宮下浩輝, 赤田徹弥, 新関 修, 佐藤靖史: Murine puromycin-insensitive leucy-specific aminopeptidase (mPilsap) の機能解析. 第 62 回日本癌学会総会. 名古屋, 2003, 9.
3. 長谷川康弘, 山崎 研, 安部まゆみ, 照山和秀, 佐藤靖史: 血管新生調節因子 angiopoietin2 の転写調節機構の解析. 第 62 回日本癌学会総会. 名古屋, 2003, 9.
4. 山下 洋, 長谷川康弘, 安部まゆみ, 渡辺和秀, 園田 光, 佐藤靖史: vasohibin:血管内皮細胞に由来し血管新生を制御する新規 negativefeedback 調節因子. 第 35 回日本動脈硬化学会総会. 京都, 2003, 9.
5. 金村昌徳, 安部まゆみ, 佐藤靖史: ピリミジン化合物 MS-818 は ES 細胞の血管内皮への分化と血管内皮前駆細胞の骨髄からの動員ならびに分化を促進する. 日本組織培養学会第 77 回大会. 名古屋, 2004, 5.
6. Watanabe K, Hasegawa Y, Yamashita H, Shimizu K, Abe M, Ohta H, Imagawa K, Maki H, Maekawa R, Sonoda H, Sato Y: Vasohibin, an endothelium-derived-negative-feedback regulator of angiogenesis. 第 57 回日本細胞生物学会. 大阪, 2004, 5.
7. 安部まゆみ, 佐藤靖史: A novel angiogenesis-related gene, PILSAP is involved in the differentiation of endothelial cells. 第 57 回日本細胞生物学会. 大阪, 2004, 5.
8. 山下 洋, 渡辺和秀, 志水一江, 安部まゆみ, 太田英樹, 今川敬一, 園田 光, 佐藤靖史: 新規血管新生抑制因子 Vasohibin の動脈硬化巣における発現. 第 36 回日本動脈硬化学会総会. 福岡, 2004, 7.
9. 高橋博人, 佐藤靖史, 菊池義公: 非小細胞肺癌術後再発例に対する low dose weekly Paclitaxel の有用性-Paclitaxel は抗血管新生作用を示す-. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡, 2004, 9.
10. 鈴木貴博, 山崎 研, 安部まゆみ, 佐藤靖史: 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡, 2004, 9.
11. 志水一江, 渡辺和秀, 長谷川康弘, 安部まゆみ, 太田英樹, 園田 光, 佐藤靖史: 内皮が産生する新規血管新生抑制因子 vasohibin の発現調節. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡, 2004, 9.
12. 堀 勝義, 川口隆憲: Combretastatin A-4 誘導体 AVE8062 (AC7700) の腫瘍血流遮断作用と腫瘍壊死誘導効果の微小循環機序: epinephrine による検証. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡, 2004, 9.
13. 安部まゆみ, 佐藤靖史: A novel angiogenesis-related gene, PILSAP is involved in the differentiation of endothelial cells. 第 1 回日本血管生物医学会. 淡路島, 2004, 11.

呼吸器腫瘍研究分野

担当教授 貫 和 敏 博

1. 研究分野紹介

呼吸器腫瘍研究分野の前身は、昭和 16 年 12 月、内科学研究部門として、旧抗酸菌病研究所設立と同時に設置された歴史を持つ。初代海老名敏明教授、次いで昭和 38 年岡捨己教授、昭和 48 年今野淳教授、平成元年本宮雅吉教授と結核治療法の開発と確立、肺癌化学療法への展開、分子生物学的手法による肺線維化機序の研究へと、生理機能とは異なる生化学的研究を基礎とした呼吸器病学の伝統をもって、数多くの業績と共に研究所内外に多くの人材を送り出している。本研究分野は平成 5 年 4 月研究所改組（貫和は平成 5 年 3 月就任）に伴い、大部門の腫瘍制御研究部門に属し、悪性腫瘍死の第一原因へと患者数が急激に増加する肺癌に対して、その治療法の開発研究を目的とする呼吸器腫瘍研究分野へ改まった。肺癌以外にも難治呼吸器疾患遺伝子治療の基礎研究を行うと共に、研究所附属病院、さらに平成 12 年 10 月より東北大学病院で「遺伝子・呼吸器内科（35 床）」を担当し、臨床各科と連携して translational research を推進している。平成 15 年には医学系研究科創生応用医学研究センターに西條が教授として移り、国立大学の独立法人化後の加齢医学研究所と医学部研究分野との連携にも関与している。

現在の主たる研究

当研究分野は、呼吸器疾患の内、(1) 近年の患者数増加が問題となる肺癌、また (2) 肺癌に匹敵する難治性呼吸器疾患として、厚生労働省特定疾患の研究対象である間質性肺炎（肺線維症）、さらに (3) 近年抗生物質に対する耐性獲得が問題である難治呼吸器感染症の 3 領域を対象とするグループに分かれ、研究を展開している。

肺癌に関しては、まず肺癌関連遺伝子を検討対象として癌抑制遺伝子 p53、核小体蛋白 p120 遺伝子（肺腺癌独立予後因子）等の解析から始め、治療法開発として前臨床動物実験で、マウス肺癌細胞株を用い IL-2・IL-12 遺伝子共発現系における腫瘍免疫誘導、HGF-NK4 遺伝子導入による腫瘍血管新生抑制、プロスタノイド合成酵素遺伝子導入による腫瘍増殖抑制などから研究を展開した。ことに日本で初めての多施設共通プロトコールによる非小細胞肺癌 Ad-p53 遺伝子治療に対しては平成 12 年 6 月第一例、平成 15 年に第 2 例を実施した。またアデノウイルスによる replication competent ベクター系の開発や、より細胞死に直結した truncated N Bax 遺伝子の局所 Cre-loxP 特異的遺伝子発現（特許申請）も検討した。一方抗腫瘍免疫研究と治療法開発の視点から摘出肺癌組織の株化細胞に対する autologous 患者

血球を用いた CTL 誘導研究, MHC 拘束性肺癌特異ペプチドによる癌ワクチン開発に関与した。最近では樹状細胞の動員を伴う腫瘍局所遺伝子導入 (CD40L など), 腫瘍細胞・樹状細胞の細胞融合による細胞治療開発など新規領域への展開を行っている。また臨床研究では分子標的薬イレッサの副作用を早期に認識, 報告し, 新薬安全対策に貢献した。

肺線維化に関しては, 原因遺伝子検索の一環として家族集積調査 (平成 10 年度文部省科学研究費企画調査全国症例集積) や, 臓器再生の理念から従来の肺傷害抑制治療を転換し, 肺組織再生能のある肝細胞増殖因子 HGF による細胞死抑制, 肺胞上皮再生などの新しい分野を開拓してきた。さらに plasmid vector と肺血管性遺伝子導入による HGF 遺伝子治療 (特許申請) も検討している。肺の炎症組織における血管新生解析という新命題はかかる組織再生との関連で斬新な視野を拓きつつある。一方気道における蛋白分解酵素阻害物質である SLPI (secretory leukoprotease inhibitor) の機能を検討する目的でマウス肺より SLPI cDNA を cloning し, in situ hybridization による責任細胞の同定など報告した。さらに本遺伝子 targeting により LPS/TLR 系で新たな表現型を見出し報告し, 肺発癌における SLPI の関与も明らかになりつつある。臨床研究として平成 14 年度より 3 カ年, 厚生労働省特定疾患調査事業びまん性肺疾患調査研究班の班長・事務局として特発性間質性肺炎, サルコイドーシス, びまん性汎細気管支炎の班研究を推進している。一方, 重症肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入治療を本邦で初めて実施し, 厚生労働省基礎研究成果の臨床応用事業研究班の班員として全国 6 施設での臨床試験に参加している。

肺感染症研究に関しては従来からの抗生物質耐性機序の解明に加え, 人畜共通感染症である Q 熱呼吸器感染サーベイランスを課題として厚生労働省研究班に参加し, 宮城県の疫学実態調査から, 一般気道感染症の 2~3% に Q 熱感染の存在を示した。また肺感染症の宿主側因子解析の面では, 易感染性 SNP 解析研究の一環として, 自然免疫である MBL (mannose binding lectin) 遺伝子多型解析を行っている。さらに重症呼吸器感染症を惹起する *Legionella pneumophila* 感染を CD40L, Fractalkine などの遺伝子導入系で宿主免疫応答の実態を究明し, その感染克服研究を行っている。

2. 研究報告

1) 著書

1. 海老名雅仁, 貫和敏博: 特発性間質性肺炎の慢性型 (特発性肺線維症) の診断と治療 (工藤翔二, 永井厚志編集), 呼吸器疾患第 2 版, pp. 165-169, 中外医学社, 2003.
2. 菊地利明, 貫和敏博: 呼吸器疾患の遺伝子治療, 別冊呼吸器疾患—state of arts—2003-2005, pp. 153-156, 医歯薬出版株式会社, 2003.
3. 五味和紀, 渡辺 彰: マイコプラズマ肺炎, よくわかる肺炎のすべて (佐々木英忠 編集), pp.

- 233-238, 永井書店, 大阪, 2003.
4. 西條康夫, 前門戸任, 菊地利明, 貫和敏博: 先端医療シリーズ 20・癌 肺癌の最新医療 HGF アンタゴニスト(HGF/NK4). 遺伝子治療(末舛恵一監修), pp. 291-297, 先端医療技術研究所, 東京, 2003.
 5. 西條康夫, 飛田 渉, 長井厚志, 大田 健: 気道・肺の腫瘍. 肺癌の遺伝子治療, pp. 251-256, Medical View, 東京, 2003.
 6. 西條康夫: 肺がん転移における最近の知見と治療開発. 癌の臨床(臨時増刊号, 肺癌: 診断・治療の最前線), pp. 1177-1185, 2003.
 7. 清水川稔, 海老名雅仁, 貫和敏博: 3. 特発性間質性肺炎(IIP). 内科学レビュー最新主要文献と解説 2003, pp. 14-18, 総合医学社, 2003.
 8. 高橋 洋, 渡辺 彰: II. グローバル時代の感染症学, 4. リケッチア感染症, 3) Q熱(Q fever). 日本臨牀 2003 年増刊「新世紀の感染症学, 上」(岩本愛吉・山口恵三監修), pp. 505-510, 日本臨牀社, 大阪, 2003.
 9. 徳江 豊: Q熱 3. 感染症. 今日の治療指針(山口徹, 北原光夫編集), pp. 138, 医学書院, 東京, 2003.
 10. 貫和敏博: 老年病分野 肺腫瘍, 肺良性腫瘍, 肺腫瘍のマーカー, 肺癌, 癌性リンパ管症転移肺癌, パンコースト症候群, ホルナー症候群. 長寿科学事典, pp. 452-456, 医学書院, 2003.
 11. 貫和敏博ほか: 呼吸法で少年少女時代の細胞が蘇る! (座談会), 由美かおる「若さのビューティー・スパーク」, pp. 120-147, 竹書房, 2003.
 12. 貫和敏博, 西條康夫: C. 呼吸器疾患 腫瘍性肺疾患 小細胞肺癌. 外来診療のすべて 改訂第3版, pp. 534-535, Medical View, 2003.
 13. 萩原弘一: 原発性肺癌. フォローアップ検査ガイド, pp. 50-52, 医学書院, 2003.
 14. 萩原弘一: 肺炎. フォローアップ検査ガイド, pp. 7-9, 医学書院, 2003.
 15. 萩原弘一: 肺結核症. フォローアップ検査ガイド, pp. 15-18, 医学書院, 2003.
 16. 山口恵三, 渡辺 彰, 岸本寿男, 齋藤 厚: 市中肺炎と院内肺炎の新しい展開. 新しい診断と治療のABC 17/呼吸器 4, 肺炎(齋藤 厚 編集), pp. 230-227, 最新医学社, 大阪, 2003.
 17. 渡辺 彰: 不明熱. 今日の治療指針 45(2003 年版, 多賀須幸男・尾形悦郎監修, 山口 徹・北原光夫総編集), pp. 159-161, 医学書院, 東京, 2003.
 18. 渡辺 彰: III. グローバル時代の感染症治療法, 3. 抗菌薬—各論, 1) β ラクタム系(ペニシリン系, セフェム系, 合剤を含む), c. カルバペネム系抗菌薬(Carbapenem antibiotics). 日本臨牀 2003 年増刊「新世紀の感染症学, 上」(岩本愛吉・山口恵三監修), pp. 737-743, 日本臨牀社, 大阪, 2003.
 19. 渡辺 彰: 第4章 主要疾患—病態・診断・治療, 感染性肺疾患, 94. 肺放線菌症. 別冊・医学のあゆみ, 呼吸器疾患—state of arts 2003-2005(北村 諭・福地義之助・石井芳樹 編集), pp. 368-370, 医歯薬出版社, 東京, 2003.
 20. 渡辺 彰: かぜ症候群. 新臨床内科学コンパクト版(第3版 高久史麿・尾形悦郎・黒川 清・矢崎義雄 監修, 池田康夫・齋藤 厚ら編集), pp. 67-68, 医学書院, 東京, 2003.
 21. 渡辺 彰: IV. 感染症特論, 3. 病院感染, 11) 多剤耐性結核菌による病院感染(Hospital infection

- caused by multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*). 日本臨牀 2003 年増刊「新世紀の感染症学, 下」(岩本愛吉・山口恵三監修), pp. 117-121, 日本臨牀社, 大阪, 2003.
22. 渡辺 彰: 真菌症, 放線菌症・ノカルジア症・カンジダ症・クリプトコッカス症・アスペルギルス症・ムーコル症. 長寿科学事典(祖父江逸郎監修, 井形昭弘・上田 敏・大谷 明・折茂 肇・金川克子・寺澤捷年・戸川達男・濱口晴彦・前田大作・渡邊 昌), pp. 698-703, 医学書院, 東京, 2003.
 23. 渡辺 彰: II 各論, 7) 薬剤耐性菌による肺炎. 肺炎(松本慶蔵・安藤正幸・佐々木英忠・福地義之助編集), pp. 274-281, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2003.
 24. 渡辺 彰: 市中肺炎ガイドラインが目指すもの. 呼吸器診療 2 頁の秘訣(福地義之助 編集), pp. 114-115, 金原出版, 東京, 2003.
 25. 渡辺 彰: Section II, 呼吸器疾患の entity, 2. 市中肺炎. 内科学(黒川 清・松澤佑次 編, 第二版), pp. 216-219, 文光堂, 東京, 2003.
 26. 海老名雅仁, 貫和敏博: VIII. 間質性肺炎 慢性好酸球性肺炎. 呼吸器疾患 最新の治療 2004-2006, 2004.
 27. 賀来満夫, 渡辺 彰: ベーシック・レクチャー②. 院内感染対策の ABC(賀来満夫, 渡辺 彰 監修), pp. 1-103, 協和企画, 東京, 2004.
 28. 西條康夫: 症例 21 肝機能障害により減量が必要であったが奏効した高齢者肺腺癌の 1 例. 肺がん治療症例集(田村友秀監修), 医薬ジャーナル社, 大阪, 2004.
 29. 西條康夫, 永井良三: 原発性肺癌. 呼吸器研修医ノート, pp. 516-529, 診断と治療社, 東京, 2004.
 30. 田澤立之, 貫和敏博: I. 巻頭特集 肺胞蛋白症のトランスレーショナル研究と新しい治療. 呼吸器疾患 最新の治療 2004-2006, 2004.
 31. 貫和敏博: F. 腫瘍 肺癌/原発性肺癌. 講義録 呼吸器学, pp. 266-277, MEDICAL VIEW, 2004.
 32. 貫和敏博: 第 1 節 癌遺伝子治療 第 5 章 肺癌の外科成績向上の戦略. 先端医療シリーズ 26 呼吸器外科 呼吸器外科の最新医療, pp. 130-135, 先端医療技術研究所, 2004.
 33. 貫和敏博: 呼吸器疾患発症のメカニズム. 「看護のための最新医学講座」改訂 2004 第 2 巻 pp. 20-40, 中山書店, 2004.
 34. 貫和敏博: 「看護のための最新医学講座」改訂 2004 第 2 巻(編集), 中山書店, 2004.
 35. 貫和敏博: 西野流呼吸法体験記 身体が喜ぶのにはわけがある: 天才の直覚した呼吸法動作. 西野皓三著「呼吸力を鍛えるー西野流呼吸法」pp. 164-167, PHP 出版, 2004.
 36. 貫和敏博: ペルソナの奥で元型の身体が弾む. 西野皓三著「西野流呼吸法生命のエネルギーの躍動」第五章 pp. 248-251, 講談社, 2004.
 37. 渡辺 彰: 細菌性髄膜炎. 今日の治療指針 46 (2004 年版山口 徹・北原光夫総編集), pp. 157-158, 医学書院, 東京, 2004.
 38. 渡辺 彰: 細菌性髄膜炎. 今日の治療指針(2004 年ポケット版山口 徹・北原光夫総編集), pp. 157-158, 医学書院, 東京, 2004.
 39. 渡辺 彰: II. 主な呼吸器用薬剤の作用機序と適応 8. 抗菌薬. 呼吸器疾患最新の治療 2004-2006 (工藤翔二・中田紘一郎・貫和敏博 編), pp. 91-98, 南江堂, 東京, 2004.

40. 渡辺 彰: II. 高齢者感染症の病原体, 9. 嫌気性菌〜特に誤嚥のエピソードの場合〜. 高齢者感染症のすべて (松本慶蔵・佐々木英忠・山谷睦雄 編), pp. 122-128, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2004.
41. 渡辺 彰: 23. Q熱. 感染症 (竹田美文・木村 哲 編), pp. 103-106, 朝倉書店, 東京, 2004.
42. 渡辺 彰: 57. バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症. 感染症 (竹田美文・木村 哲 編), pp. 244-247, 朝倉書店, 東京, 2004.
43. 渡辺 彰: 83. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症. 感染症 (竹田美文・木村 哲 編), pp. 346-350, 朝倉書店, 東京, 2004.
44. 渡辺 彰: 感染症における抗菌薬治療は“Hit & Away”を心がける. 感染症診療のコツと落とし穴 (齋藤 厚 編), pp. 62-63, 中山書店, 東京, 2004.
45. 渡辺 彰: Q熱診断のポイントー抗体価測定の時期を考える. 感染症診療のコツと落とし穴 (齋藤 厚 編), pp. 172-173, 中山書店, 東京, 2004.
46. 渡辺 彰: かぜ症候群. 家庭医学大全科 (高久史磨・北村惣一郎・猿田享男・福井次矢監修), pp. 1062-1074, 法研, 東京, 2004.
47. 渡辺 彰: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症. 感染症の診断・治療ガイドライン 2004 [日本医師会雑誌(臨時増刊号) 132, 日本医師会感染症危機管理対策室・厚生省健康局結核感染症課 監修, 感染症の診断・治療ガイドライン編集委員会 編集], pp. 304-307, 日本医師会, 東京, 2004.
48. 渡辺 彰: II 各論, 8. Q熱. 小児の肺炎 (砂川慶介・尾内一信 編), pp. 217-224, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2004.
49. 海老名雅仁, 貫和敏博: 特発性間質性肺炎. 診断と治療の手引き. 編集 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断治療ガイドライン作成委員会, 南江堂, 2004.
50. 渡辺 彰: 9. 各種条件下の肺炎, 8) 薬剤耐性菌による肺炎. 肺炎 (松本慶蔵編), 医薬ジャーナル社 (発行予定)

2) 英文論文

1. Akiyama K, Ebihara S, Yada Y, Matsumura K, Aiba S, Nukiwa T, Takai T: Targeting apoptotic tumor cells to FC γ R provides efficient and versatile vaccination against tumors by dendritic cells. *J Immunol* **170**: 1641-1648, 2003.
2. Fujimura S, Kawamura T, Kato S, Tateno H, Watanabe A: Detection of *Helicobacter pylori* in cow's milk. *Letters in Appl Microbiol* **35**: 504-507, 2003.
3. Fujimura S, Watanabe A: Survey of high- and low-level mupirocin-resistant strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 15 Japanese hospitals. *Chemotherapy* **49**: 36-38, 2003.
4. Fujimura S, Tokue Y, Watanabe A: Isoleucyl-tRNA synthetase gene mutations in clinical isolates and in vitro inducement of low level mupirocin resistance in strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* **47**: 3373-3374, 2003.
5. Hagiwara K, Kikuchi T, Endo Y, Huqun, Usui K, Takahashi M, Shibata N, Kusakabe T, Hong X, Hoshi S, Miki M, Inooka N, Tokue Y, Nukiwa T: Mouse SWAM1 and SWAM2 are antibacterial proteins composed of a single whey acidic protein motif. *J Immunol* **170**: 1973-1979, 2003.

6. Hashimoto S, Nagai S, Sese J, Suzuki T, Obata A, Sato T, Toyoda N, Dong HY, Kurachi M, Nagahata T, Shizuno K, Morishita S, Matsushima K : Gene expression profile in human leukocytes. *Blood* **101** : 3509-3513, 2003.
7. Hashimoto S, Morohoshi K, Suzuki T, Matsushima K : Lipopolysaccharide-inducible gene expression profile in human monocytes. *Scand J Infect Dis* **35** : 619-627, 2003.
8. Huqun, Endo Y, Xin H, Takahashi M, Nukiwa T, Hagiwara K : A naturally occurring p73 mutation in a p73-p53 double-mutant lung cancer cell line encodes p73a protein with a dominant negative function. *Cancer Science* **94** : 718-724, 2003.
9. Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, Gomi K, Tokue Y, Kimura Y, Ebina M, Kikuchi T, Moriya T, Nukiwa T : Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet* **361** : 137-139, 2003.
10. Inoue A, Yamada Y, Matsumura Y, Shimada Y, Muro K, Gotoh M, Hamaguchi T, Mizuno T, Shirao K : Randomized study of dexamethasone treatment for delayed emesis, anorexia and fatigue induced by irinotecan. *Support Care Cancer* **11** : 528-532, 2003.
11. Kawamoto M, Yamada A, Ohkouchi S, Maeda T, Tanaka S, Hashimoto T, Saijo Y, Nukiwa T, Shichijo S, Aizawa H, Itoh K : IgG reactive to CTL-directed epitopes of self-antigens is either lacking or unbalanced in atopic dermatitis patients. *Tissue Antigens* **61** : 352-361, 2003.
12. Kikuchi T, Hagiwara K, Honda Y, Watanabe A, Nukiwa T : Suppressive mechanism of clarithromycin on lipopolysaccharide-induced IL-8 production in human monocytes by mediating AP-1 and NF-kappaB. *Jpn J Antibiot* **56** : 100-105, 2003.
13. Kimura Y, Suzuki T, Kaneko C, Andrew DD, Moriya T, Suzuki S, Ebina M, Nukiwa T, Sasano H : Retinoid receptors in the developing human lung. *Clinical Sci* **103** : 613-621, 2003.
14. Kimura Y, Suzuki T, Kaneko C, Darnel AD, Akahira J, Ebina M, Nukiwa T, Sasano H : Expression of androgen receptor, and 5 α -reductase type 1 and 2 in early gestation fetal lung : A possible correlation with branching morphogenesis. *Clin Sci* **105** : 709-713, 2003.
15. Kitajima K, Matsumoto K, Tahara M, Takahashi H, Nakamura T, Nakamura T. A newly identified AMSH-family protein is specifically expressed in haploid stages of testicular germ cells. *Biochem Biophys Res Commun* **309** : 135-42, 2003.
16. Koinuma D, Shinozaki M, Komuro A, Goto K, Saitoh M, Hanyu A, Ebina M, Nukiwa T, Miyazawa K, Imamura T, Miyazono K : Arkadia amplifies TGF- β superfamily signalling through degradation of Smad7. *EMBO journal* **22** : 6458-6470, 2003.
17. Manabe T, Mizumoto K, Nagai E, Matsumoto K, Nakamura T, Nukiwa T, Tanaka M, Matsuda T : Cell-based protein delivery system for the inhibition of the growth of pancreatic cancer : NK4 gene-transduced oral mucosal epithelial cell sheet. *Clin Cancer Res* **9** : 3158-3166, 2003.
18. Mori Y, Selaru FM, Sato F, Yin J, Simms LS, Xu Y, Olaru A, Deacu E, Wang S, Taylor JM, Young J, Leggett B, Jass JR, Abraham JM, Shibata D, Meltzer SJ : A global gene expression definition of microsatellite instability status. *Cancer Res* **63** : 4577-4582, 2003.
19. Nakamura A, Mori Y, Hagiwara K, Suzuki T, Sakakibara T, Kikuchi T, Igarashi T, Ebina M, Abe T, Miyazaki J, Takai T, Nukiwa T : Increased susceptibility to LPS-induced endotoxin shock in

- secretory leukoprotease inhibitor (SLPI)-deficient mice. *J Exp Med* **197**: 669-674, 2003.
20. Nakamura A, Nukiwa T, Takai T: Deregulation of peripheral B-cell development in enhanced severity of collagen-induced arthritis in FcgammaRIIB-deficient mice. *J Autoimmu* **20**: 227-236, 2003.
 21. Nukiwa T: Pathohistologic background and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis—A need to understand as a respiratory disease in the elderly—. *JMAJ* **46**: 7-11, 2003.
 22. Ohkouchi S, Kawamoto N, Koga M, Sakanashi F, Shichijo S, Saijo Y, Nukiwa T, Itoh K: Identification of a cytotoxic T lymphocyte-directed epitope encoded by an intron of the putative tumor suppressor gene Testin of the common fragile site 7G region: A peptide vaccine candidate for HLA-B52⁺ and -62⁺ cancer patients. *Eur J Immunol* **33**: 2964-2973, 2003.
 23. Shimizukawa M, Ebina M, Narumi K, Kikuchi T, Munkata H, Nukiwa T: Intratracheal gene transfer of decorin reduces subpleural fibroproliferation induced by bleomycin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **284**: L526-L532, 2003.
 24. Usui K, Saijo Y, Narumi K, Koyama S, Maemondo M, Kikuchi T, Tazawa R, Hagiwara K, Ishibashi Y, Ohta S, Nukiwa T: N-terminal deletion augments the cell-death-inducing activity of BAX in adenoviral gene delivery to nonsmall cell lung cancers. *Oncogene* **22**: 2655-2663, 2003.
 25. Wang S, Mori Y, Sato F, Yin J, Xu Y, Zou TT, Oлару A, Kimos MC, Perry K, Selaru FM, Deacu E, Sun M, Shi YC, Shibata D, Abraham JM, Meltzer SJ: An LOH and mutational investigation of the ST7 gene locus in human esophageal carcinoma. *Oncogene* **22**: 467-470, 2003.
 26. Watanabe A: Panipenem/Betamipron, A viewpoint by Akira Watanabe. *Drugs* **63**: 926, 2003.
 27. Yano S, Nokihara H, Yamamoto A, Goto H, Ogawa H, Kanematsu T, Miki T, Uehara H, Saijo Y, Nukiwa T, Sone S: Multifunctional interleukin-1 β promotes metastasis of human lung cancer cells in SCID mice via enhanced expression of adhesion-, invasion- and angiogenesis-related molecules. *Cancer Sci* **94**: 244-252, 2003.
 28. Andarini S, Kikuchi T, Nukiwa M, Pradono P, Suzuki T, Ohkouchi S, Inoue A, Maemondo M, Ishii N, Saijo Y, Sugamura K, Nukiwa T: Adenovirus vector-Mediated in vivo gene transfer of OX40 ligand to tumor cells enhances antitumor immunity of tumor-bearing hosts. *Cancer Res* **64**: 3281-3287, 2004.
 29. Arai T, Hamano E, Inoue Y, Tazawa R, Nukiwa T, Sakatani M, Nakata K: Serum neutralizing capacity of GM-CSF reflects disease severity in a patient with pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with inhaled GM-CSF. *Respiratory Med* **98**: 1227-1230, 2004.
 30. Camus P, Kudoh S, Ebina M: Interstitial lung disease associated with drug therapy. *Br J Cancer* **91**: S18-23, 2004.
 31. Ebina M, Shimizukawa M, Shibata N, Kimura Y, Suzuki T, Endo M, Sasano H, Kondo T, Nukiwa T: Heterogeneous increase in CD34-positive alveolar capillaries in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* **169**: 1203-1208, 2004.
 32. Fukuhara T, Shimizu K, Kawakatsu T, Fukuyama T, Minami Y, Honda T, Hoshino T, Yamada T, Ogita H, Okada M: Activation of Cdc42 by trans interactions of the cell adhesion molecules

- nectins through c-Src and Cdc42-GEF FRG. *J Cell Biol* **166**: 363-405, 2004.
33. Fujimura S, Kato S, Iinuma K, Watanabe A: In vitro exposure to macrolide antibiotics in *Helicobacter pylori* strains isolated from children. *J. Infect. Chemother* **10**: 128-130, 2004.
 34. Fujimura S, Kato S, Hashimoto M, Takeda H, Maki F and Watanabe A: Survey of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from neonates and the environment in the NICU. *J. Infect. Chemother.* **10**: 131-132, 2004.
 35. Fujimura S, Kato S, Iinuma K, Watanabe A: In vitro activity of fluoroquinolone and the gyrA gene mutation in *Helicobacter pylori* strains isolated from children. *J Med Microbiol* **53**: 1019-1022, 2004.
 36. Gomi K, Tokue Y, Kobayashi T, Takahashi H, Watanabe A, Fujita T, Nukiwa T: Mannose-binding lectin gene polymorphism is a modulating factor in repeated respiratory infections. *Chest* **126**: 95-99, 2004.
 37. Ichinose Y, Nakai Y, Kudoh S, Semba H, Yoshida S, Nukiwa T, Yamamoto H, Yamane Y, Niitani H: Uracil/tegafur plus cisplatin with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial. *Clin Cancer Res* **10**: 4369-4373, 2004.
 38. Inoue A, Saijo Y, Kikuchi T, Gomi K, Suzuki T, Maemondo M, Miki M, Sato T, Nukiwa T: Pharmacokinetic analysis of combination chemotherapy with carboplatin and etoposide in small-cell lung cancer patients undergoing hemodialysis. *Ann Oncol* **15**: 51-54, 2004.
 39. Kikuchi T, Kobayashi T, Gomi K, Suzuki T, Tokue Y, Watanabe A, Nukiwa T: Dendritic cells pulsed with live and dead *Legionella pneumophila* elicit distinct immune responses. *J Immunol* **172**: 1727-1734, 2004.
 40. Maemondo M, Saijo Y, Narumi K, Kikuchi T, Usui K, Tazawa R, Matsumoto K, Nakamura T, Sasaki K, Takahashi M, Niitsu Y, Nukiwa T: Gene therapy with secretory leukoprotease inhibitor promoter-controlled replication-competent adenovirus for non-small cell lung cancer. *Cancer Res* **64**: 4611-4620, 2004.
 41. Miyashita N, Saito A, Kohno S, Yamaguchi K, Watanabe A, Oda H, Kazuyama Y, Matsushima T and the CAP study group: Multiplex PCR for the simultaneous detection of *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Legionella pneumophila* in community-acquired pneumonia. *Respiratory Med* **98**: 542-550, 2004.
 42. Nukiwa T: Japanese chest physicians face hopes and enigmas of gefitinib, a molecular targeting for lung cancer. *Respirology* **9**: 147, 2004.
 43. Sakakibara T, Nemoto Y, Nukiwa T, Takeshima H: Identification and characterization of a novel Rho GTPase activating protein implicated in receptor-mediated endocytosis. *FEBS Lett.* **566**: 294-300, 2004.
 44. Saito A, Takizawa H, Sato M, Suzuki K, Miyata T, Tazawa R, Nukiwa T, Morita Y: Alpha-1 antitrypsin deficiency with severe pulmonary emphysema. *Intern Med* **43**: 223-226, 2004.
 45. Tahara M, Pergolizzi RG, Kobayashi H, Krause A, Luetlich K, Lesser ML, Crystal RG: Trans-splicing repair of CD40 ligand deficiency results in naturally regulated correction of a mouse model

- of hyper-IgM X-linked immunodeficiency. *Nature Medicine* **10**: 835-841, 2004.
46. Takahashi H, Tokue Y, Kikuchi T, Kobayashi T, Gomi K, Goto I, Shiraishi H, Fukushi H, Hirai K, Nukiwa T, Watanabe A: Prevalence of community acquired respiratory tract infections associated with Q fever in Japan. *Diagnostic Microbiol Infect Dis* **48**: 247-252, 2004.
47. Tanaka T, Shimura H, Sasaki T, Narumi K, Maemondo M, Nukiwa T, Matsumoto K, Nakamura T, Ikeda S: Gallbladder cancer treatment using adenovirus expressing the HGF/NK4 gene in a peritoneal implantation model. *Cancer Gene Ther* **11**: 431-440, 2004.
48. Watanabe A: Various clinical types of Q-fever disease. *Intern Med* **43**: 1-2, 2004.
49. Ebina M, Nukiwa T: Towards an effective gene therapy for idiopathic pulmonary fibrosis (Review article). *Current Molecular Medicine* (in press)
50. Miyashita N, Saito A, Kohno S, Oizumi K, Yamaguchi K, Watanabe A, Oda H, Matsushima T: Community-acquired Chlamydia pneumoniae pneumonia in Japan: A prospective multicenter community-acquired pneumonia study. *Clin Infect Dis* (in press).
51. Sato F, Shibata D, Harpaz N, Xu Y, Yin J, Mori Y, Wang S, Olaru A, Deacu E, Selaru F, Kimos M, Hytiroglou P, Young J, Leggett B, Gazdar AF, Toyooka S, Abraham J, Meltzer SJ: Aberrant methylation of the HPPI gene in ulcerative colitis-associated colorectal carcinoma. *Cancer Research* (in press)
52. Saito A, Kohno S, Matsushima T, Watanabe A, Oizumi K, Yamaguchi K, Oda H, Shinzato T: Prospective multicenter study on the causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. *Clin Infect Dis* (accepted)

3) 和文論文

1. 荒明美奈子, 谷真理子, 前原和紀, 原 哲郎, 渡部宏臣, 高橋 洋, 徳江 豊, 藤村 茂, 五味和紀, 渡辺 彰: 新規経口キノロン薬 prulifloxacin の活性体 NM394 の type II topoisomerase 遺伝子変異緑膿菌に対する抗菌力. 日本化学療法学会誌 **51**: 132-137, 2003.
2. 石本 修, 佐藤伸之, 今井 督, 貫和敏博, 蝦名昭男: 気管支動脈塞栓術が有効であった原発性気管支蔓状血管腫の2例. 日本呼吸器学会雑誌 **41**: 808-812, 2003.
3. 井上 彰, 貫和敏博: イレッサによる間質性肺炎の特徴. 医薬ジャーナル **39**: 1745-1749, 2003.
4. 井上 彰, 貫和敏博: 分子標的治療剤. 日本病院薬剤師会雑誌 **39**: 745-749, 2003.
5. 井上 彰, 菊地利明, 田澤立之, 徳江 豊, 海老名雅仁, 貫和敏博: 脳・脊髄の広範囲に多発性病変を示した神経サルコイドーシスの一例. サルコイドーシス/肉芽腫性疾患 **23**: S43, 2003.
6. 生方公子, 杉田麟也, 渡辺 彰, 井上松久: 市中感染症. *HUMAN SCIENCE* **14**: 4-13, 2003.
7. 海老名雅仁: 早期線維化肺病変の特徴と HGF 遺伝子導入効果. 分子呼吸器病 **7**: 225-229, 2003.
8. 海老名雅仁: 線維化組織の修復と治療. 呼吸と循環, 2003.
9. 海老名雅仁: 間質性肺炎の治療と今後の展望. *MEDICO*, 2003.
10. 海老名雅仁: 繊維化病変の編成機序と修復治療応用への展望. 呼吸と循環 **51**: 665-671, 2003.
11. 海老名雅仁: 間質性肺炎をめぐって—間質性肺炎の治療と今後の展望. *Medico* **34**: 14-16, 2003.

12. 海老名雅仁, 貫和敏博: III. 新たな分子標的治療と臨床問題. 1. 特発性間質性肺炎その病態と分子標的制御可能性一. 日本内科学会雑誌 **92**: 88-93, 2003.
13. 海老名雅仁, 渡辺正樹, 秋山健一, 清水川稔, 中村 晃, 三木 誠, 貫和敏博: 肝細胞増殖因子発現プラスミドによる肺線維化抑制. 2002 年度びまん性肺疾患研究報告書: 256-262, 2003.
14. 海老名雅仁, 清水川稔, 木村雄一郎, 秋山健一, 貫和敏博: III. 特発性間質性肺炎の病因・病態 5. 特発性間質性肺炎における肺胞毛細血管の構築変化. 日本胸部臨床 **62**: 155-160, 2003.
15. 大河内眞也, 田澤立之, 木村雄一郎, 三浦 良, 大島美和子, 海老名雅仁, 萩原弘一, 渡辺 彰, 貫和敏博: 特発性甲状腺機能低下症に合併した再発性多発性軟骨炎の一例. 日本呼吸器学会雑誌 **41**: 315-319, 2003.
16. 小田切繁樹, 渡辺 彰, 大道光秀, 田中裕士: 呼吸器感染症における注射用ニューキノロン系薬の臨床的位置付け. *Pharma Medica* **21**: 153-166, 2003.
17. 河野 茂, 渡辺 彰, 三笠桂一, 朝野和典: 呼吸器感染症の化学療法で注射用ニューキノロン系薬をどう位置付けるか. *Jpn J Antibiotics* **56**: 93-104, 2003.
18. 河野 茂, 渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人: 呼吸器感染症におけるケトライド系抗菌薬 Telithromycin の評価. *Jpn J Antibiotics* **56**: 531-545, 2003.
19. 河野 茂, 渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人: 市中肺炎に対する telithromycin の臨床評価ー Levofloxacin を対照薬とした第 III 相二重盲検比較試験ー. 日本化学療法学会雑誌 **51**: 255-278, 2003.
20. 菊地 暢, 渡辺 彰: 耐性肺炎球菌への対応. *MEDICAMENT NEWS* **1759**: 1-3, 2003.
21. 菊地 暢, 渡辺 彰: BLNAR 感染症. 化学療法の領域 **19**: 1265-1268, 2003.
22. 木村雄一郎, 海老名雅仁, 貫和敏博: 特発性間質性肺炎. 総合臨床: 1864-1865, 2003.
23. 木村雄一郎, 海老名雅仁, 貫和敏博: 薬物による肺障害. 最新医学 **58**: 2522-2528, 2003.
24. 清水川稔, 海老名雅仁, 貫和敏博: 特発性間質性肺炎の診断と治療. 治療 **85**: 67-72, 2003.
25. 西條康夫: Meeting Report がん分子標的治療 72. 第 43 回肺癌学会総会雑誌: 152-153, 2003.
26. 西條康夫: 肺がん転移における最近の知見と治療開発 癌の臨床 (臨時増刊号, 肺癌: 診断・治療の最前線) **49**: 1177-1185, 2003.
27. 西條康夫, 貫和敏博: ゲフィチニブ急性肺障害・間質性肺炎の発症予防と早期診断・治療, 日本胸部臨床 **62**: 522-532, 2003.
28. 高橋 洋, 渡辺 彰: 『理解して実践する感染症診療・投薬ガイド』, 第 II 部 疾患各論, IV. 4 類感染症 (全数把握), 9. Q 熱. 総合臨床 **52**: 976-980, 2003.
29. 田澤立之, 貫和敏博: 肺胞蛋白症に関する GM-CSF 吸入療法. 医学のあゆみ **206**: 174-175, 2003.
30. 徳江 豊, 渡辺 彰: 『理解して実践する感染症診療・投薬ガイド』, 第 II 部 疾患各論, III. 4 類感染症 (定点把握), 27. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症. 総合臨床 **52**: 976-980, 2003.
31. 徳江 豊, 渡辺 彰: 癌病棟における感染症の特徴とその対策 肺癌 癌治療と宿主 **15**: 185-192, 2003.
32. 徳江 豊, 渡辺 彰: 感染症診療・投薬ガイド 第 II 部 疾患各論 III. 4 類感染症 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症. 総合臨床増刊号 **52**: 976-980, 2003.
33. 徳江 豊: 院内感染における微生物 (20) 非定型抗酸菌. *LABEAM* **15**: 7-8, 2003.

34. 中村 敦, 太田洋充, 大河内真也, 田澤立之, 木村雄一郎, 菊地利明, 海老名雅仁, 貫和敏博: 急性多発関節痛及び結節性紅斑で発症した去サルコイドーシス (Loefgren 症候群) の一例. サルコイドーシス/肉芽腫性疾患 **23**: S42, 2003.
35. 貫和敏博: 特集: 内科 21 世紀への展望. I. 内科領域の 21 世紀への展望 5. 呼吸器. 日本内科学会雑誌創立 100 周年記念号 **91**: 21-24, 2003.
36. 貫和敏博: Gefitinib の生理的意義はどこにあるのか. *THE LUNG perspective* **11**: 75-80, 2003.
37. 貫和敏博: 最近の話題から 肺がん新薬の効果と副作用. きょうの健康: 115-117, 2003.
38. 貫和敏博: 西野流呼吸法の 15 年ーわれわれの身体は何なんだー. 尚志 育英事業開始 80 周年記念号 **34**: 47-51, 2003.
39. 貫和敏博: 呼吸法のどこが身体にいいの? 知っているようで知らない呼吸. 週刊女性: **64**, 2003.
40. 貫和敏博, 井上 彰: 肺癌の分子標的治療薬 Gefitinib が先駆けた新たな肺癌の臨床と biology. 呼吸と循環 **51**: 685-694, 2003.
41. 貫和敏博, 木村雄一郎: 間質性肺疾患と発癌. 呼吸器診療二頁の秘訣: 142-143, 2003.
42. 貫和敏博: イレッサ (非小細胞肺癌に対する). -Con-. 血液・免疫・腫瘍 **4**: 85-87, 2003.
43. 貫和敏博, 宮園浩平, 秋山 徹: シグナル伝達研究と分子指標の治療. 現代医療 **12**: 2-17, 2003.
44. 貫和敏博: 西野流呼吸法の薦め. 生きるパワー西野流呼吸法 (西野皓三 著): 237-238, 2003.
45. 貫和敏博: 呼吸器内科医から見た分子標的薬. 第 68 回間質性肺疾患研究討議録: 46-52, 2003.
46. 貫和敏博: 話題の疾患と治療 特発性間質性肺炎 (解説). 感染・炎症・免疫 **3**: 236-237, 2003.
47. 貫和敏博: 21 世紀の医学・医療の指名ー疾病の解明とその克服ー 呼吸器疾患の克服 肺の線維化とその解明. 第 26 回日本医学会総会誌 I, 2003.
48. 工藤翔二, 貫和敏博, 上甲 剛, 田口善夫, 吾妻安良太: 間質性肺炎をめぐる (座談会). *MEDICO* **34**, 2003.
49. 貫和敏博: 1. 序言: わが国の特発性間質性肺炎の歴史と現状 2. 臨床から. 日本胸部臨床 **62**, 2003.
50. 貫和敏博: 総説: 間質性肺炎の病態と治療への展望. 日本呼吸器学会誌 **41**, 2003.
51. 貫和敏博: 工学的発想が要求される bioinformatics と臨床応用ー東北大学における応用情報生物学と工学の融合促進を期待するー. 東北大学広報 2003 年度特集: 19, 2003.
52. 長谷川美幸, 小山悦子, 内野卯津樹, 佐藤弓枝, 小林寅喆, 西園寺克, 渡辺 彰: 免疫クロマトグラフィによる結核菌群迅速同定に関する検討. 感染症学雑誌 **77**: 110-115, 2003.
53. 松島敏春, 河野 茂, 渡辺 彰, 阿部庄作, 青木信樹, 久保惠嗣, 杉山幸比古, 菊地典雄, 工藤翔二, 石ヶ坪良明, 下方 薫, 平田一人, 東田有智, 成田亘啓, 上田暢夫, 二木芳人, 那須 勝, 齋藤 厚: 成人市中肺炎に対する cefotiam (CTM) の臨床効果. 日本化学療法学会雑誌 **51**: 325-339, 2003.
54. 松本慶蔵, 木村 哲, 二木芳人, 渡辺 彰, 兼子 勇: 我が国における治験はどうすべうまく進められるか. 化学療法の領域 **19**: 75-84, 2003.
55. 渡辺 彰: Q 熱について. *MEDICAL CORNER* **112**: 7-9, 2003.
56. 渡辺 彰: 院内肺炎ガイドラインと注射用キノロン薬の位置づけ. 化学療法の領域 **19**: 75-84.

2003.

57. 渡辺 彰, 斎藤郁夫: 呼吸器感染症と抗菌薬の使い分け〜. ドクターサロン **47**: 134-138, 2003.
58. 渡辺 彰: Q 熱肺炎の疫学, 診断, 治療. 呼吸 **22**: 45-49, 2003.
59. 渡辺 彰: ニューキノロン系抗菌薬の最新動向—経口薬・注射薬. 感染と抗菌薬 **6**: 7-14, 2003.
60. 渡辺 彰: プルリフロキサシン. 臨床と薬物治療 **22**: 377-379, 2003.
61. 渡辺 彰: 病院における採用医薬品の絞込みは是か非か? 特に抗菌薬は?. *Medical Practice* **20**: 692, 2003.
62. 渡辺 彰: 非定型肺炎の重要性. *ACCESS* **18**: 34-36, 2003.
63. 渡辺 彰: インフルエンザ流行予測とマクロライド薬の有効性. *Jpn J Antibiotics* **56**: 78-83, 2003.
64. 渡辺 彰: 気道感染症と化学療法. *JOHNS* **19**: 799-803, 2003.
65. 渡辺 彰: 抗がん治療中の肺感染. 総合臨牀 **52**: 1968-1973, 2003.
66. 渡辺 彰: 慢性気道感染症の急性増悪. 感染と抗菌薬 **6**: 214-218, 2003.
67. 渡辺 彰: 院内肺炎—呼吸器学会ガイドラインを中心に—. 呼吸器ケア **1**: 444-451, 2003.
68. 渡辺 彰, 高橋 洋: Q 熱の疫学と診断, 治療—common disease としての新たな認識の必要性—. 日本化学療法学会雑誌 **51**: 240-254, 2003.
69. 渡辺 彰, 二木芳人, 青木信樹, 小田切繁樹, 河野 茂: 呼吸器感染症患者における telithromycin の有効性, 安全性及び薬物動態の検討. 日本化学療法学会雑誌 **51**: 224-239, 2003.
70. 渡辺 彰: 有意義な細菌が検出されない肺炎の診断. 検査と技術 **31**: 619-624, 2003.
71. 渡辺 彰: Q 熱. *INFECTIOUS DISEASES REPORT* **8**: 1-2, 2003.
72. 渡辺 彰: Q 熱—動物よりもヒトの病変が重要である—. 臨床と微生物 **30**: 395-400, 2003.
73. 渡辺 彰: 臓器障害 (肝, 腎, 造血器, 神経その他). *Medical Practice* **20**: 76-80, 2003.
74. 渡辺 彰: Telithromycin 安全性. 日本化学療法学会雑誌 **51**: 520-522, 2003.
75. 渡辺 彰, 二木芳人: 抗酸菌症治療におけるニューキノロン薬の役割. 結核 **78**: 601-604, 2003.
76. 渡辺 彰: Q 熱コクシエラ感染症: ペットは大丈夫か?. *Mebio* **20**: 27-31, 2003.
77. 渡辺 彰: インフルエンザの流行予測とマクロライドの有効性. 日本胸部臨床 **62**: 819-827, 2003.
78. 渡辺 彰: インフルエンザワクチンの適応とその有効性のエビデンス. 日本臨床 **61**: 1987-1991, 2003.
79. 渡辺 彰: ノイラミニダーゼ阻害薬のインフルエンザ肺炎に対する効果. 臨床医 **29**: 1977-1979, 2003.
80. 渡辺 彰: マクロライド薬・ケトライド薬. 日本内科学会雑誌 **92**: 2129-2135, 2003.
81. 渡辺 彰: 気道感染症ガイドラインと SARS, インフルエンザ. 宮城保険医新聞 **1190**: 3, 2003.
82. 渡辺 彰, 松島敏春, 河野 茂, 阿部庄作, 青木信樹, 久保恵嗣, 杉山幸比古, 菊地典雄, 工藤翔二, 石ヶ坪良明, 下方 薫, 平田一人, 東田有智, 成田亘啓, 上田暢夫, 二木芳人, 那須 勝, 齋藤 厚: 呼吸器感染症診療ガイドラインのフローチャートを活用した成人市中肺炎の実態調査成績. 日本呼吸器学会雑誌 **41**: 781-796, 2003.
83. 渡辺 彰: 特集『急性呼吸器感染症の新たな治療戦略』, 細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別および

- 治療戦略. 分子呼吸器病 **7**: 550-552, 2003.
84. 渡辺 彰: 特集『肺炎』, 日本におけるガイドライン作成の基本理念. *medicina* **40**: 1978-1980, 2003.
 85. 渡辺 彰: 特集『実地診療における診断・診療ガイドラインの活用』, 感染症. 実験治療 **672**: 228-232, 2003.
 86. 今村健志, 鯉沼代造, 宮園浩平: TGF- β シグナルとタンパク質分解. 実験医学増刊 **22**: 120-124, 2004.
 87. 今村健志, 多嶋佳孝, 鯉沼代造: TGF- β シグナル伝達におけるユビキチン化. 現代医療 **36**: 837-843, 2004.
 88. 井上 彰: 術前化学療法の臨床試験と考え方. 治療学 **38**: 39-45, 2004.
 89. 井上 彰, 貫和敏博: 《TOPICS》特発性肺線維症の臨床研究に欠けているものは何か? 内科 **94**: 379-381, 2004.
 90. 井上 彰: 肺がん治療症例集〜分子標的治療薬 ゲフィチニブ〜. 医薬ジャーナル社, 2004.
 91. 井上 彰: ゲフィチニブにみられる間質性肺炎: 現状と前向きコホート研究. 現代医療 **36**, 2004.
 92. 井上 彰: 最新国際学会情報 (ASCO). 現代医療 **36**, 2004.
 93. 海老名雅仁: 臨床医が知っておきたい遺伝子研究の方法論. 呼吸器科 2004.
 94. 海老名雅仁, 貫和敏博: ビルフェニドン. 日本胸部臨床 2004.
 95. 海老名雅仁: 血中 KL-6 と SP-A/D の乖離の機序. 細胞 **36**: 534-537, 2004.
 96. 海老名雅仁: 典型的な非典型的な狭窄性細気管支炎の臨床および病理像. 日本胸部臨床 **63**: 952-963, 2004.
 97. 海老名雅仁, 木村雄一郎, 大河内眞也, 清水川稔, 秋山健一, 田澤立之, 貫和敏博: 狭窄性細気管支炎と気胸の密接な関係. *Therapeutic Research* **25**: 18-21, 2004.
 98. 海老名雅仁, 大河内眞也, 太田洋充, 木村雄一郎, 田澤立之, 貫和敏博: HGF による線維化肺組織修復における骨髄由来幹細胞の役割. 厚生労働省特定疾患 びまん性肺疾患調査研究班 平成 15 年度研究報告: 96-100, 2004.
 99. 大河内眞也, 海老名雅仁, 貫和敏博: 呼吸器疾患治療ガイドラインー間質性肺疾患. 今月の治療 2004.
 100. 大河内眞也, 海老名雅仁, 木村雄一郎, 田澤立之, 貫和敏博: ステロイド抵抗性, ステロイド減量困難の間質性肺炎に対するシクロスポリン A の有効性に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (特発性間質性肺炎の画期的治療に関する臨床研究事業) 平成 15 年度分担研究報告書, 2004.
 101. 大河内眞也, 木村雄一郎, 海老名雅仁, 鯉沼代造, 久田 修, 貫和敏博: シクロスポリン (CyA) を投与した間質性肺炎 17 例の検討. 第 69 回間質性肺疾患討議録: 57-62, 2004.
 102. 大河内眞也, 五味和紀, 徳江 豊, 菊地利明, 藤村 茂, 貫和敏博, 渡辺 彰: Vancomycin 治療の MRSA 腸炎に続発し, Teicoplanin と Arbekacin が無効で Linezolid により救命し得た MRSA 敗血症の一例. 日本化学療法学会雑誌 **52**: 787-792, 2004
 103. 菊地 暢, 渡辺 彰: 特集『肺炎治療のトピックス』, 最近の市中肺炎. *Medicament News* **1795**: 1-4, 2004.
 104. 西條長宏, 横田 淳, 貫和敏博 (司会): 鼎談 基礎からみた肺癌, 臨床からみた肺癌ー交差す

- る肺癌基礎研究と臨床研究－. 現代医療 **36**: 1976-1990, 2004.
105. 榎原智博, 貫和敏博: 甲状腺に転移を認めた非小細胞肺癌の1例. 分子呼吸器病 **8**: 72-76, 2004.
106. 清水喜八郎, 井上松久, 渡辺 彰: 抗菌薬の適正使用, 日常診療の呼吸器感染症治療におけるマクロライドの適切な使用をめぐる. *Medical Tribune* **37**: 36-37, 2004.
107. 菅 守隆, 吾妻安良太, 海老名雅仁, 桑野和善: 肺線維症の新しい病態と治療戦略(座談会). 呼吸 **23**: 184-193, 2004.
108. 鈴木拓児: 肺癌マウスモデル. 治療学 **38**: 13-16, 2004.
109. 高橋 洋, 渡辺 彰: 実例に学ぶ非定型肺炎の診療の実際, 7. Q 熱. 感染と抗菌薬 **7**: 317-320, 2004.
110. 田原 稔, 貫和敏博: 特集「呼吸器疾患における遺伝子研究: ペンチサイドからベッドサイドへ」
1. 呼吸器疾患における遺伝子研究: 現状と将来展望. 呼吸器科 **6**: 387-394, 2004.
111. 三木 誠, 渡辺 彰: シリーズ・感染症との新たな闘い, ②古くて新しい感染症とその治療～肺炎・結核～. 日本薬剤師会雑誌 **56**: 569-574, 2004.
112. 中村 晃, 高井俊之, 貫和敏博: ノックアウトマウスシリーズ SLPI ノックアウトマウス. 分子呼吸器病 **8**: 52-56, 2004.
113. 二木芳人, 松島敏春, 山口恵三, 河野 茂, 渡辺 彰, 小田切繁樹, 青木信樹, 齋藤 厚: 肺炎球菌肺炎が疑われる肺炎に対する levofloxacin 1 回 200 mg, 1 日 2 回投与の有用性の検討. 日本化学療法学会雑誌 **52**: 793-803, 2004.
114. 貫和敏博: 序説 肺癌の治療－多様な選択肢の視点から. 治療学 **38**: 5-8, 2004.
115. 貫和敏博: 肺癌治療－多様な選択肢と患者への説明(座談会・司会). 治療学 **38**: 89-97, 2004.
116. 貫和敏博: びまん性肺疾患の最近の話題－とくに IPF 個人表改訂を経て－. 交通医学.
117. 貫和敏博: <特集>検査値を読む b. 血清(漿)タンパク α 1-アンチトリプシン(α 1-AT). 内科 **93**: 102, 2004.
118. 貫和敏博: Current understanding of interstitial pneumonias and approach for the next treatment. 第44回日本呼吸器学会雑誌 **42**: 3-10, 2004.
119. 貫和敏博: 《書評》呼吸器科医が座右に置く最善の書の1つ胸部のCT 第2版. 週間医学界新聞 **2592**: 7, 2004.
120. 貫和敏博: 肺癌へのアプローチ その2 肺癌の診断治療の strategy 現状の up date と将来の方向性. *Medical Practice* **21**: 1218-1226, 2004.
121. 貫和敏博: 癌遺伝子治療. *Medical Briefs in Cancer* **9**: 12-13, 2004.
122. 貫和敏博: 特発性間質性肺炎の新しい診断基準(第4次改訂) 特発性間質性肺炎の診断のためのフローチャート(監修), 2004.
123. 貫和敏博: 間質性肺炎の発生機序と治療. 細胞 **36**: 518-519, 2004.
124. 貫和敏博: Gefitinib(イレッサ)と副作用. メディカルサイエンスダイジェスト **30**: 47-48, 2004.
125. 貫和敏博(司会), 大江裕一郎, 工藤翔二, 曾根三郎: 肺癌治療における gefitinib(イレッサ)の臨床的有用性と問題点(座談会). 呼吸 **23**: 98-109, 2004.
126. 貫和敏博: 特集 漢方と相補・代替医療 西野流呼吸法. 成人病と生活習慣病 **34**: 1047-1052, 2004.

127. 貫和敏博：村上きみ子さんの身体が発するエネルギー・追悼によせて。白鳥 **166**：17, 2004.
128. 貫和敏博：広範囲血液・尿化学検査 免疫学的検査—その数値をどう読むか—第6版(1) III. 生化学的検査 [1] A. 蛋白関係 $\alpha 1$ アンチトリプシン。日本臨牀 **62**：262-265, 2004.
129. 貫和敏博：[特別講演] 特発性肺線維症の急性憎悪：慢性炎症肺における急性肺障害の鑑別。エンドトキシン血症救命治療研究会誌 **8**：11-28, 2004.
130. 松島敏春, 永武 毅, 渡辺 彰：急性呼吸器感染症に対する経口抗菌薬の適正使用。Medical Tribune **37**：22-23, 2004.
131. 松本慶蔵, 渡辺 彰, 草地信也, 森田邦彦：ペニシリン系抗菌薬をめぐる最近の考え方。化学療法の領域 **20**：429-436, 2004.
132. 山口恵三, 渡辺 彰：進化を続ける耐性菌, なぜ生まれ, どうすれば抑え込めるのか。薬事日報 **9915**：8, 2004.
133. 山口恵三, 井上松久, 渡辺 彰, 岩田 敏, 竹末芳生：包括医療時代における抗菌薬療法の新戦略。感染症 **34**：173-180, 2004.
134. 渡辺 彰：特集『呼吸器領域において問題となる新興・再興感染症』, Q 熱コクシエラ感染症—Q 熱はなぜ見逃されているのか。医学のあゆみ **208**：48-52, 2004.
135. 渡辺 彰：特集『呼吸器感染症診療最前線』, 急性気管, 気管支炎の診断と治療。呼吸器科 **5**：11-15, 2004.
136. 渡辺 彰：気道感染症と化学療法。The Word on respiration, Infection & Chemotherapy 2004 **1**：5, 2004.
137. 渡辺 彰：特集『呼吸器感染症—最近の話題』, Q 熱コクシエラ。呼吸と循環 **52**：163-167, 2004.
138. 渡辺 彰：教育講演 7. Q 熱の臨床—common disease としての新たな認識—。日本内科
139. 渡辺 彰：特集『注射用抗菌薬をどのように選び, どう使い, いつ止めるか』, 注射用抗菌薬を選ぶ基準と適正使用—耐性菌が広がる中で。感染と抗菌薬 **7**：9-14, 2004.
140. 渡辺 彰, 青島正大, 二木芳人, 花木秀明：院内抗菌薬品目数絞り込みの問題点, 耐性菌を減らすためにはどうするか。呼吸 **23**：264-276, 2004.
141. 渡辺 彰：呼吸器感染症ガイドラインと抗菌薬の適応, 使い方—インフルエンザと SARS の鑑別を含めて—。水沢医師会月報 **481**：22-23, 2004.
142. 渡辺 彰：呼吸器感染症ガイドラインと抗菌薬の適応, 使い方—インフルエンザと SARS の鑑別を含めて—。釜石医師会報 **251**：10-12, 2004.
143. 渡辺 彰：ペニシリン系薬を見直す—市中における PRSP, BLNAR 感染症への対応。Medical Tribune **37**：25, 2004.
144. 渡辺 彰：注射用ニューキノロン薬の使い方—呼吸器感染症における臨床的位置づけ。医学のあゆみ **209**：672-678, 2004.
145. 渡辺 彰：特集『薬剤耐性菌感染症の抑制と治療』, 病院採用抗菌薬品目数の絞り込みは是か非か?—耐性菌抑制の観点から。感染と抗菌薬 **7**：206-211, 2004.
146. 渡辺 彰：一般外来における抗菌薬の選び方, 使い方—インフルエンザと SARS の鑑別を含めて—。名古屋内科医会会誌 **117**：40-53, 2004.
147. 渡辺 彰：私たちの研究：Q 熱研究, 分かった点とこれからの点。化学療法の領域 **20**：1208-

1213, 2004.

148. 渡辺 彰：ケトライド系抗菌薬の使い方. *MEDICAMENT NEWS* **1806**: 6-7, 2004.
149. 渡辺 彰：これからの抗菌薬治療“HIT & AWAY”. *MEDICAL DIGEST* **53**: 48-62, 2004.
150. 渡辺 彰：STETHOSCOPE 原因菌別に診る呼吸器感染症—その診断と治療のポイント— 7 Q 熱コクシエラ感染症. 日本医師会雑誌 **132**: GK26-GK28, 2004.
151. 渡辺 彰：呼吸器感染症ガイドラインと抗菌薬の適応, 使い方—インフルエンザと SARS の鑑別を含めて—. 埼玉県医学会雑誌 **39**: 162-166, 2004.
152. 渡辺 彰：肺炎を起こす病原体 ①; 細菌. 臨牀看護 **30**: 1479-1482, 2004.
153. 渡辺 彰：高齢者感染症のすべて, II 高齢者感染症の病原体, 9. 嫌気性菌—特に誤嚥のエピソードの場合—. 化学療法の領域 **20**: 122-128, 2004.
154. 渡辺 彰：感染症の過去から未来を見つめて, 19. 市中肺炎. 日本医師会雑誌 **132**: KM89-KM92, 2004.
155. 渡辺 彰：Q 熱コクシエラ肺炎. 成人病と生活習慣病 **34**: 1377-1381, 2004.
156. 渡辺 彰：誤嚥性肺炎の診断と治療—嫌気性菌を中心に—. 臨牀と研究 **81**: 1684-1688, 2004.
157. 渡辺 彰：かぜ症候群—抗菌薬はどこまで必要か?—. *INFECTION FRONT* **2**: 8-9, 2004.
158. 渡辺 彰：I. 呼吸器感染症のガイドライン, 1) 日本のガイドライン, 1, 日本呼吸器学会成人市中肺炎ガイドラインの基本的考え方. 日本胸部臨床 **63**: S4-S8, 2004.
159. 渡辺 彰：急性呼吸器感染症における外来診療のポイント, 2) 抗菌薬の投与期間と効果判定はどうあるべきか. 感染と抗菌薬 **7**: 444-448, 2004.
160. 渡辺 彰, 國島広之, 武田博明, 徳江 豊：市中感染症と耐性菌. *INFECTION & TECHNOLOGY* **12**: 1-7, 2004.
161. 齋藤 厚, 渡辺 彰, 中田紘一郎, 小田切繁樹, 青木信樹, 松島敏春, 河野 茂, 那須 勝, 中島光好, 山口恵三, 嶋田甚五郎：呼吸器感染症に対する doripenem と meropenem の薬効比較試験—第 III 相二重盲検比較試験—. 日本化学療法学会雑誌 (掲載予定).
162. 齋藤 厚, 渡辺 彰, 小田切繁樹, 青木信樹, 松島敏春, 河野 茂, 中島光好, 山口恵三, 嶋田甚五郎：慢性呼吸器疾患の二次感染に対する doripenem の用量検討試験. 日本化学療法学会雑誌 (掲載予定).
163. 三木文雄, 小林宏行, 武田英紀, 渡辺 彰, ほか 222 名：下気道感染症を対象とした cefozoplan の市販後臨床試験. 日本化学療法学会雑誌 (掲載予定).

3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

1) シンポジウム

1. Inoue A: Phase II study of weekly paclitaxel and carboplatin for elderly patients with non-small cell lung cancer. Investigators meeting for lung cancer. Bangkok, Thailand, 2003.1.
2. Nukiwa T: Gene transfer therapy: An investigative intervention for lung cancer. PIPKRA 2004, Jakarta, 2004.2.

2) 一般演題

1. Fujiwara H, Kubota T, Amaike H, Inada S, Takashima K, Yosimura M, Atsuji K, Maemonndo M, Nukiwa T, Matsumoto K: Suppression of peritoneal dissemination of gastric cancer by adenoviral vector-mediated NK4 gene transfer in mice. American Association for cancer Research 94th Annual Meeting 2003, Tronto, 2003. 4.
2. Mori Y, Selaru F M, Sato F, Yin J, Xu Y, Wang S, Olaru A, Deacu E, Abraham JM, Shibata D, Meltzer SJ: A global gene expression definition of microsatellite instability status, Poster Session, American Association for Cancer Research 94th Annual Meeting 2003, Tronto, 2003. 4.
3. Murakami M, Saimura M, Nagai E, Mizumoto K, Maemondo M, Nukiwa T, Matsumoto K, Nakamura T, Tanaka M: Suppression of liver metastasis of human pancreas cancer by transportal injection of recombinant adenovirus NK4 in nude mice. American Association for Cancer Research 94th Annual Meeting 2003, Tronto, 2003. 4.
4. Saimura M, Nagai E, Mizumoto K, Katano M, Matsumoto K, Nakamura T, Maemondo M, Nukiwa T, Tanaka M: Peritumoral injection of adenoviral vector bearing NK4 Gene suppresses growth of orthotopically implanted pancreatic cancer cells in nude mice. American Association for Cancer Research 94 th Annual Meeting 2003, Tronto, 2003. 4.
5. Selaru FM, Yin J, Sato F, Xu Y, Mori Y, Olaru A, Deacu E, Wang S, Abraham J M, Shibata D, Baquet C, Stass SA, Meltzer SJ: Principal Components Analysis (PCA) exposes significant relationships between global gene expression profiles and clinical characteristics of breast cancers, American Association for Cancer Research 94 th Annual Meeting 2003, Tronto, 2003. 4.
6. Suzuki T, Fukuhara T, Saijo Y, Tanaka M, Nakamura A, Kikuchi T, Maemondo M, Tazawa R, Hagiwara K, Nukiwa T: Induction of enhanced antitumor immunity by fusion of Interleukin-12 gene-modified cancer cells with dendritic cells. American Association for Cancer Research 94th Annual Meeting 2003, Tronto, 2003. 4.
7. Wang S, Mori Y, Perry K, Shibata D, Yin J, Olaru A, Deacu E, Sato F, Xu Y, Selaru FM, Abraham JM, Meltzer SJ: Comprehensive screening for coding region microsatellite instability in colorectal cancer cell lines, Poster Session, American Association for Cancer Research 94th Annual Meeting 2003, Toronto, 2003. 4.
8. Xin H, Kikuchi T, Ohkouchi S, Suzuki T, Prasenhadi P, Honjo VI T, Nukiwa T, Saijo Y: Gene transfer of CX3C chemokine to murine colon carcinoma C26 suppresses tumor growth in vivo. American Association for cancer Research 94th Annual Meeting 2003, Tronto, 2003. 4.
9. Deacu E, Mori Y, Sato F, Selaru FM, Olaru A, Yin J, Wang S, Xu Y, Liu T C, Shibata D, Abraham JM, Meltzer SJ: The molecular basis for gastrointestinal cancer," Research Forum, Digestive Disease Week 2003, Orlando, 2003. 5.
10. Selaru FM, Mori Y, Sato F, Yin J, Xu Y, Wang S, Olaru A, Deacu E, Liu TC, Abraham JM, Shibata D, Meltzer SJ: Principal components analysis exposes a genomic basis for microsatellite instability status, Poster Session, Digestive Disease Week 2003, Orlando, 2003. 5.

11. Ebina M, Simizukawa M, Kimura Y, Kondo T, Suzuki T, Nukiwa T: Three-dimensional reconstruction of alveolar septa in usual interstitial pneumonia (UIP) reveals remodeling patterns of alveolar capillaries. American Thoracic Society 99th International Conference, Seattle, 2003. 5.
12. Kimura Y, Ebina M, Horikoshi M, Kobayashi T, Ono S, Nukiwa T: Elevation of serum level of surfactant protein D(SP-D) predicts honeycomb lesions on HRCT. American Thoracic Society 99th International Conference, Seattle, 2003. 5.
13. Shimizukawa M, Ebina M, Inoue A, Kimura Y, Ohkouchi S, Gomi K, Maemondo M, Saijo Y, Nukiwa T: Acute onset of interstitial pneumonia in the patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with gefitinib. American Thoracic Society 99th International Conference, Seattle, 2003. 5.
14. Tazawa R, Ishimoto O, Ohta H, Maemondo M, Ebina M, Hagiwara K, Nakata K, Nukiwa T: Aerosolized Granulocyte-Macrophage colony stimulating Factor (GM-CSF) as treatment for pulmonary alveolar proteinosis (PAP). American Thoracic Society 99th International Conference, Seattle, 2003. 5.
15. Maemondo M, Narumi K, Saijo Y, Kikuchi T, Tazawa R, Takahashi M, Niitsu Y, Nukiwa T: A replication-competent adenovirus controlled by secretory leukoprotease inhibitor (SLPI) gene promoter is selective gene therapy for non-small cell lung cancer. ASGT 6th Annual Meeting, Washington, DC, 2003. 6.
16. Kobayashi H, Tahara M, Worgall S, Rafii S, Crystal RG: Mobilization of Hematopoietic Stem Cells and Progenitor Cells to Lung by Intratracheal Administration of an Adenovirus Encoding Stromal Cell-Derived Factor-1. ASGT 6th Annual Meeting, Washington, DC, 2003. 6.
17. Tahara M, Hackett NR, Pergolizzi RG, Crystal RG: Trans-splicing-Mediated CD40-Ligand Gene therapy Correction of a Murine Model of X-Linked Immunodeficiency. ASGT 6th Annual Meeting, Washington, DC, 2003. 6.
18. Nukiwa T: Organized by the scientific group on cell structure and function. European Respiratory Society. Annual Congress 2003, Austria, 2003. 9-10.
19. Suzuki T, Fukuhara T, Tanaka M, Tazawa T, Saijo Y, Nukiwa T: Induction of enhanced antitumor immunity by fusion of interleukin-12 gene-modified cancer cells with dendritic cells. European Respiratory Society Annual Congress 2003, Austria, 2003. 9-10.
20. Tazawa R, Ishimoto O, Ohta M, Suzuki T, Maemondo M, Ebina M, Hagiwara K, Nakata K, Nukiwa T: Granulocyte-macrophage colony stimulating factor inhalation therapy as treatment for pulmonary alveolar proteinosis. European Respiratory Society Annual Congress 2003, Austria, 2003. 9-10.
21. Konishi K, Ebina M, Shimizukawa M, Inoue A, Kimura Y, Ohkouchi S, Gomi K, Maemondo M, Saijo Y, Nukiwa T: Diffuse alveolar damage in the patients with NSCLC treated with gefitinib; analysis of 15 cases. 8th Asian Pacific Society Respiratory, Kuala Lumpur, 2003. 12.
22. Kohno S, Tomono K, Aoki N, Niki Y, Watanabe A, Nakata K, Saito A, Matsushima T: An observational and retrospective to investigate factors responsible for hospitalization, and subsequent

- outcomes, of patients with CAP -Japanese results -. 44th Annual Meeting of the Japanese Respiratory Society, Tokyo, 2004. 4.
23. Kimura Y, Ebina M, Ohkouchi S, Koinuma D, Hisata S, Tazawa R, Sasano T, Nukiwa T : Tyroid transcription factor -1 expression in development of human fetal lungs and interstitial lung disease. 100th American Thoracic Society International Conference, Orlando, 2004. 5.
 24. Inoue Y, Arai E, Hamano K, Nakata R, Tazawa R, Nukiwa T, Kudo K, Keicho N, Hizawa N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K, Uchida K, Sakatani M : Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in Japan (epidemiological study). 100th American Thoracic Society International Conference, Orlando, 2004. 5.
 25. Andarini S, Kikuchi T, Nukiwa T : Antitumor immunity induced by adenovirus vector-mediated transduction of OX40 ligand. 100th American Thoracic Society International Conference, Orlando, 2004. 5.
 26. Ohkouchi S, Kimura Y, Ebina M, Nukiwa T : Cyclosporin A provides a promising therapy for the patients with interstitial pneumonia resistant to steroid therapy. 100th American Thoracic Society International Conference, Orlando, 2004. 5.
 27. Ebina M, Watanabe M, Koinuma D, Ohkouchi S, Kimura Y, Orson FM, Nukiwa T : Anti-apoptosis is the main mechanism against bleomycin-induced lung fibrosis by hepatocyte growth factor (HGF) Gene transfer to alveolar septa. 100th American Thoracic Society International Conference, Orlando, 2004. 5.
 28. Tahara M, Pergolizzi RG, Crystal RG : Trans-splicing Repair of CD40 ligand deficiency resulting in naturally regulated correction of a murine model of hyper IgM X-linked immunodeficiency. American Society of Gene Therapy, Minneapolis, 2004. 6.
 29. Konishi K, Maemondo M, Suzuki T, Inoue A, Saijo Y, Nukiwa T : Study of FDG-PET positivity in patients of non small cell lung cancer (NSCLC) with mediastinal lymph nodes under 1cm in CT images. 9th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Hong Kong. 2004. 12.

4. 国内学会での発表

1) 特別講演・教育講演

1. 貫和敏博：呼吸器集中講義「肺腫瘍 トピックス：分子標的薬とその副作用」。順天堂大学医学部，2003. 2.
2. 貫和敏博：難治癌の生物学と治療へのアプローチ。神戸大学医学部大学院特別講義，2003. 2.
3. 貫和敏博：分子呼吸器病学。山形大学医学部講義，2003. 2.
4. 渡辺 彰：耐性菌抑制の新たな戦略と注射用ニューキノロン薬の位置づけ。第77回日本感染症学会総会教育セミナー9。福岡，2003. 4.
5. 貫和敏博：肺癌を考える。日本呼吸器学会東北支部会第4回東北「肺の日」市民講演会，仙台，2003. 8.

6. 貫和敏博：特別報告 2 Gefitinib (Iressa[®]) 肺障害の現状と対策，第 44 回日本肺癌学会総会司会，東京，2003. 10.
7. 渡辺 彰：成人気道感染症ガイドラインを踏まえた抗菌薬の適正使用，第 52 回日本感染症学会東日本地方会総会・第 50 回日本化学療法学会東日本支部総会・第 86 回日本細菌学会関東支部総会・合同学会教育セミナー1，横浜，2003. 10.
8. 貫和敏博：肺癌診療と最新の治療薬，筑後カンファレンス，筑後市，2003. 11.
9. 貫和敏博：特発性間質性肺炎の診断と治療のガイドライン，第 84 回日本呼吸器学会東海地方会，大垣市，2003. 11.
10. 渡辺 彰：呼吸器感染症における新治療戦略-ケトライド系抗菌薬-，第 51 回日本化学療法学会西日本支部総会教育セミナー4，広島，2003. 12.
11. 貫和敏博：びまん性肺疾患の最近の話題ーとくに IPF 個人表改訂を経てー，第 41 回 JR 胸部疾患研究会特別講演，2004. 1.
12. 貫和敏博：特発性肺線維症の急性増悪：慢性炎症肺における急性肺障害の鑑別，第 8 回エンドトキシン血症救命治療研究会，名古屋，2004. 1.
13. 貫和敏博：分子呼吸器病学 肺癌：診断から治療ー新規治療としての分子標的薬 がん治療薬としての長所と呼吸器副作用の問題点，山形大学医学部講義，2004. 1.
14. 貫和敏博：肺腫瘍 1，順天堂大学臨床医学 II 講義，2004. 2.
15. 貫和敏博：特発性間質性肺炎の最近の考え方，第 100 回仙南呼吸器懇談会，2004. 2.
16. 渡辺 彰：呼吸器感染症における抗菌薬の適応，使い方ーテリスロマイシンの位置づけを含めてー，第 13 回日本薬剤師学会東海ブロック学術大会ランチョンセミナー，名古屋，2004. 2.
17. 渡辺 彰：第 44 回日本呼吸器学会総会教育セミナー29，ペニシリン系薬を見直すー市中における PRSP, BLNAR 感染症への対応ー，東京，2004. 4.
18. 渡辺 彰：市中発症急性呼吸器感染症の問題点と対策，第 78 回日本感染症学会総会教育セミナー1，東京，2004. 4.
19. 渡辺 彰：Q 熱の臨床ーcommon disease としての新たな認識ー，第 101 回日本内科学会講演会教育講演 7，東京，2004. 4.
20. 貫和敏博：間質性肺炎を巡る最近の話題，徳島大学第 3 内科開講記念講演，2004. 6.
21. 貫和敏博：分子呼吸器病学 肺癌：診断から治療ー新規治療としての分子標的薬 新たな開発理念と臨床成績：謎の解明が新たな謎を呼ぶ，山形大学医学部 3 学年講義，2004. 6.
22. 貫和敏博：タバコの煙が肺にはいると何が起こるか？「タバコを吸わない」生徒指導のための医学，平成 16 年度学校保健研修会，2004. 6.
23. 貫和敏博：肺癌を対象とした先端医学ー遺伝子治療と分子標的薬，先端医学の普及・発展を目指して 市民とともに倫理を語る，先端医学研究等普及啓発セミナー，仙台，2004. 8.
24. 貫和敏博：肺癌に対する分子標的薬剤：理念と実際 基礎研究と臨床研究が交差する Exciting な肺癌治療，第 44 回臨床呼吸機能講習会，福岡，2004. 8.
25. 貫和敏博：肺癌分子標的薬が切り開く癌病態研究と治療の地平，産業医科大学胸部腫瘍学大学院講義，2004. 9.
26. 貫和敏博：特別講演 Somatic EGFR Activating Mutation の意味を考える：イレッサの真の標

- 的と臨床対応。北九州 IRESSA Round Table Meeting, 北九州, 2004. 9.
27. 貫和敏博：特別講演 分子呼吸器病学の臨床展開。九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設第 52 回開講記念会。福岡, 2004. 10.
 28. 貫和敏博：間質性肺炎 最近のトピックス。第 22 回呼吸器・免疫シンポジウム, 東京, 2004. 10.
 29. 貫和敏博：肺がんの弱点をピンポイントで攻撃する夢の薬剤・分子標的薬と個別化医療。東北大学出前授業南吉成小学校, 2004. 11.
 30. 貫和敏博：特発性間質性肺炎－診断基準の推移と最近の話題－。日本内科学会四国支部主催第 31 回生涯教育講演会, 愛媛, 2004. 11.
 31. Tazawa R: Pilot study of inhaled GM-CSF in patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. The International Symposium New Aspects in Pulmonary Surfactant Biology and Disease. 第 3 回肺サーファクタント分子病態研究会, 大阪, 2004. 11.

2) 一般演題

1. 井上 彰, 西條康夫, 貫和敏博ら：透析施行中の小細胞肺癌患者におけるカルボプラチン・エトポシド併用療法の有用性及び薬物動態の検討。第 1 回日本臨床腫瘍学会, 福岡, 2003. 2.
2. 木村雄一郎, 井上 彰, 海老名雅仁, 菊地利明, 徳江 豊, 鯉沼代造, 手塚文明, 貫和敏博：非典型的な画像所見を呈した器質性肺炎の 2 例。第 76 回日本呼吸器学会東北地方会, 第 106 回日本結核病学会東北地方会, 2003. 2.
3. 鈴木拓児, 五味和紀, 西條康夫, 徳江 豊, 遠藤希之, 渡辺みか, 笹野公伸, 貫和敏博：小腸転移による消化管穿孔で汎発性腹膜炎を来した肺腺癌の一例。第 169 回日本内科学会東北地方会, 2003. 2.
4. 猪岡 望, 吉村浩一, 人見秀昭, 村上一宏, 阿部達也：組織所見で giant cell が認められた間質性肺炎の一例。第 169 回日本内科学会東北地方会, 2003. 2.
5. 五味和紀：2002 年度東北地区で分離された黄色ブドウ球菌の疫学調査成績。第 8 回東北感染症研究会, 仙台, 2003. 2.
6. 井上 彰, 木村雄一郎：気管支中心性の浸潤陰影を呈した 2 例。第 43 回日本呼吸器学会総会, 福岡, 2003. 3.
7. 田澤立之：Wegener 肉芽腫症に合併した特発性肺胞蛋白症 (PAP) に対する顆粒球－マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 吸入療法。第 43 回日本呼吸器学会総会, 福岡, 2003. 3.
8. 大河内眞也：肺腺癌由来新規癌精巢抗原 TRG (TESTIN related gene) ペプチドを用いた HLA-B52 拘束性 CTL の誘導。第 43 回日本呼吸器学会総会, 福岡, 2003. 3.
9. 井上 彰, 西條康夫, 貫和敏博ら：血液透析施行中の小細胞肺癌患者におけるカルボプラチン・エトポシド併用療法の薬物動態学的検討。第 43 回日本呼吸器学会総会, 福岡, 2003. 3.
10. 鈴木拓児, 福原達朗, 中村 晃, 田中昌史, 西條康夫, 菊地利明, 前門戸任, 田澤立之, 萩原弘一, 貫和敏博：IL-12 産生遺伝子改変癌細胞および allogeneic 抗原提示細胞を用いた融合細胞による癌免疫療法。第 43 回日本呼吸器学会総会, 福岡, 2003. 3.
11. 清水川稔, 井上 彰, 海老名雅仁, 小西一央, 大河内眞也, 五味和紀, 前門戸任, 西條康夫, 貫

- 和敏博：Gefitinib(イレッサ®)投与後に間質性肺炎を発症した進行非小細胞肺癌の4例. 第43回日本呼吸器学会総会, 福岡, 2003. 3.
12. 菊地利明, 貫和敏博：樹状細胞を用いたレジオネラ肺炎ワクチンの開発. 第43回日本呼吸器学会総会, 福岡, 2003. 3.
 13. 木村雄一郎, 海老名雅仁, 堀越理紀, 小林隆夫, 小野修一, 貫和敏博：線維化病態における血清SP-Dの重要性. 第43回日本呼吸器学会総会, 福岡, 2003. 3.
 14. 田澤立之, 石本 修, 太田洋充, 海老名雅仁, 萩原弘一, 渡辺 彰, 中田 光, 貫和敏博：特発性肺胞蛋白症(PAP)に対する顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)吸入療法. 第100回日本内科学会講演会, 福岡, 2003. 4.
 15. 木村雄一郎, 海老名雅仁, 小林隆夫, 小野修一, 貫和敏博：蜂巣肺病変の拡がりとは血清SP-D及び血清KL-6との関連性. 第100回日本内科学会講演会, 福岡, 2003. 4.
 16. 宮下修行, 齋藤 厚, 河野 茂, 山口恵三, 渡辺 彰, 小田 紘, 大泉耕太郎, 二木芳人, 松島敏春, 秋山行正：非定型肺炎診断におけるMultiplexPCR (miniQTM)の有用性に関する検討. 第77回日本感染症学会総会, 福岡, 2003. 4.
 17. 徳江 豊, 渡辺 彰, 貫和敏博, Nikaido Hiroshi：抗結核薬ピラジナミドの感受性に影響を与える遺伝子の同定. 第77回日本感染症学会総会, 福岡, 2003. 4.
 18. 藤村 茂, 渡辺 彰：乳幼児におけるH. pylori感染に関する検討. 第77回日本感染症学会, 福岡, 2003. 4.
 19. 海老名雅仁：狭窄性細気管支炎の臨床病態. 第179回仙台呼吸器疾患研究会, 2003. 4.
 20. 海老名雅仁：特別症例報告 シングレアが奏功した好酸球性肺炎と考えられた一症例. 第2回みやぎ喘息談話会, 2003. 5.
 21. 太田洋充, 海老名雅仁, 木村雄一郎, 五味和紀, 大河内眞也, 田澤立之, 貫和敏博：発症後5年で死亡した, 蜂巣肺病変がない進行性線維症. 第68回間質性肺疾患研究会, 東京, 2003. 6.
 22. 木村雄一郎, 海老名雅仁, 井上 彰, 五味和紀, 前門戸任, 西條康夫, 貫和敏博：Gefitinib投与後に間質性肺炎を発症した進行性非小細胞肺癌の4例. 第68回間質性肺疾患研究会, 東京, 2003. 6.
 23. 鈴木拓児, 福原達朗, 中村 晃, 田中昌史, 西條康夫, 田澤立之, 前門戸任, 菊地利明, 萩原弘一, 貫和敏博：IL-12産生遺伝子改変癌細胞およびallogenic樹状細胞の融合細胞による癌免疫療法. 第7回基盤的癌免疫研究会総会, 岡山, 2003. 7.
 24. 前門戸任, 西條康夫, 鳴海 晃, 菊地利明, 田澤立之, 松本邦夫, 中村敏一, 高橋 稔, 新津洋四郎, 貫和敏博：SLPIプロモーター複製可能アデノウイルスとNK4アデノウイルスの併用による非小細胞肺癌選択的遺伝子治療. 第62回日本癌学会総会, 名古屋, 2003. 9.
 25. 鯉沼代造, 篠崎正彦, 古室暁義, 後藤幸一郎, 齊藤正夫, 海老名雅仁, 貫和敏博, 宮澤恵二, 今村健志, 宮園浩平：Smad7の分解によるArkadiaのTGF- β /BMPシグナル増強作用. 第62回日本癌学会総会, 2003. 9.
 26. 五味和紀：Mannose Binding Lectin (MBL)の気道免疫における役割. サーファクタント研究会, 東京, 2003. 10.
 27. 中村治彦, 加藤治文, 西條康夫, 貫和敏博, 吉村邦彦, 佐藤哲夫, 衛藤義勝, 藤原俊義, 田中紀

- 章：非小細胞肺癌に対する正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びシスプラスチンを用いた遺伝子治療研究—第 1 相試験—。第 44 回日本肺癌学会総会，東京，2003. 10.
28. 鈴木拓児，福原達朗，田中昌史，西條康夫，菊地利明，前門戸任，田澤立之，萩原弘一，貫和敏博：IL-12 産生遺伝子改変癌細胞および allogenic 抗原提示細胞を用いた融合細胞による癌免疫療法。第 44 回日本肺癌学会総会，東京，2003. 10.
 29. 辛 紅，菊地利明，大河内眞也，シタアンダリーニ，鈴木拓児，本庶 佑，貫和敏博，西條康夫：CX3CL1 を発現するアデノウイルスベクターを用いた固形腫瘍に対する免疫遺伝子療法。第 44 回日本肺癌学会総会，東京，2003. 10.
 30. 井上 彰，臼井一裕，西條康夫，前門戸任，小犬丸貞裕，田中昌史，石本 修，松原信行，大河内眞也，木村雄一郎，太田洋充，徳江 豊，貫和敏博：高齢者非小細胞肺癌に対するカルボプラチン，パクリタキセル(毎週投与)併用療法の第 2 相試験。第 44 回日本肺癌学会総会，東京，2003. 10.
 31. 二木芳人，松島敏春，山口恵三，河野 茂，渡辺 彰，小田切繁樹，青木信樹，齋藤 厚：肺炎球菌性肺炎に対するレボフロキサシン 200 mg×2 回/日投与の有効性並びに安全性の検討。第 50 回日本化学療法学会東日本支部総会，横浜，2003. 10.
 32. 板橋 繁，武田博明，新妻一直，賀来満夫，渡辺 彰：肺炎・慢性呼吸器疾患の二次感染に対する Piperacillin の有効性と安全性の検討。第 50 回日本化学療法学会東日本支部総会，横浜，2003. 10.
 33. 三本文雄，小林宏行，河野 茂，渡辺 彰：下気道感染症を対象とした CZOP 市販後臨床試験—CAZ を対照薬とする CZOP の特徴の検証—。第 50 回日本化学療法学会東日本支部総会一般演題，横浜，2003. 10.
 34. 五味和紀，徳江 豊，渡辺 彰，貫和敏博，高橋 洋，藤村 茂：2002 年度に東北地区で分離された黄色ブドウ球菌の疫学調査成績。第 50 回日本化学療法学会東日本支部総会，横浜，2003. 10.
 35. 藤村 茂，徳江 豊，渡辺 彰：In vitro Mupirocin 中等度耐性獲得 MRSA の ileS gene mutation について。第 50 回日本化学療法学会東日本支部総会，横浜，2003. 10.
 36. 高橋 洋，五味和紀，徳江 豊，渡辺 彰：ブルセラ症による遷延性の慢性疲労症状が疑われた 1 例。第 52 回日本感染症学会東日本地方会総会，横浜，2003. 10.
 37. 井上 彰，菊地利明，貫和敏博ら：脳・脊髄の広範囲に多発性病変を示した神経サルコイドーシスの 1 例。第 23 回日本サルコイドーシス学会，東京，2003. 11.
 38. 鯉沼代造，篠崎正彦，古室暁義，後藤幸一郎，斉藤正夫，海老名雅仁，貫和敏博，宮澤恵二，今村健志，宮園浩平：Smad7 の分解による Arkadia の TGF- β /BMP シグナル増強作用。第 26 回日本分子生物学会年会，2003. 12.
 39. 鈴木拓児，前門戸任，井上 彰，田澤立之，菊地利明，西條康夫，貫和敏博，森谷卓也：BEP 療法が有効であった，一部に絨毛癌様細胞を示した hCG 産生性肺扁平上皮癌の一例，第 78 回日本呼吸器学会東北地方会，仙台，2004. 2.
 40. 鈴木拓児，西條康夫，井上 彰，壺井匡浩，渡辺みか，星川 康，近藤 丘，木村光男，貫和敏博：大腸癌術後に CEA 異常高値を示しながら診断に難渋し，PET が有用であった肺癌の一例，第 172 回日本内科学会東北地方会，仙台，2004. 2.

41. 渡辺 彰：肺感染症：成人院内肺炎の実態ならびにガイドライン施行下での初期治療の成績調査。第 44 回日本呼吸器学会学術講演，東京，2004. 3.
42. 渡辺 彰，河野 茂，松島敏春，ほか：成人院内肺炎の実態調査ならびにガイドライン施行下での初期治療の成績調査。第 44 回日本呼吸器学会総会。東京，2004. 4.
43. 田澤立之：肺胞蛋白患者における顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 吸入治療が肺胞マクロファージに及ぼす影響。第 44 回日本呼吸器学会学術講演，東京，2004. 3.
44. 田澤立之：プレオマイシン誘導肺線維症モデルとプロシタグランジン I2 合成酵素遺伝子導入。第 44 回呼吸器学会学術講演，東京，2004. 3.
45. 木村雄一郎：ヒト胎児肺胞およびびまん性肺炎患における thyroid transcription factor-1 の発現の検討。第 44 回日本呼吸器学会学術講演，東京，2004. 3.
46. 井上 彰：高齢者進行非小細胞肺癌に対するカルボプラチン，パクリタキセル（毎週投与）併用療法の第 2 相試験。第 44 回日本呼吸器学会学術講演，東京，2004. 3.
47. 大河内眞也，久田 修，秋山健一，菊地利明，西條康夫，渡辺 彰，貫和敏博：シクロスポリン (CyA) を投与した間質性肺炎 18 例の検討。第 44 回日本呼吸器学会学術講演，東京，2004. 3.
48. 久田 修，海老名雅仁，木村雄一郎，太田充洋，貫和敏博，斉木茂樹：間質性肺炎：蜂巣病変がなくても肺の線維化は進行しうる。第 44 回日本呼吸器学会学術講演，東京，2004. 3.
49. Sita Andarini：Lung-cancer EPD-7-3 Antitumor immunity induced by adenovirus vector-mediated transduction of OX40 ligand. 第 44 回日本呼吸器学会学術講演，東京，2004. 3.
50. 五味和紀，徳江 豊，渡辺 彰，貫和敏博：日和見感染菌 *C. violaceum* の Quorum sensing システムと宿主免疫の関わり。第 44 回日本呼吸器学会総会，東京，2004. 4.
51. 小宮智義，貞升健志，新開敬行，高橋 洋，渡辺 彰，平井克哉：Q 熱血清診断における ELISA キットの有用性に関する検討。第 78 回日本感染症学会総会，東京，2004. 4.
52. 大河内眞也，久田 修，秋山健一，菊地利明，西條康夫，渡辺 彰，貫和敏博：若年で発症し診断に難渋した mucoepidermoid carcinoma の一例 (Poster discussion)。第 27 回日本呼吸器内視鏡学会総会，大阪，2004. 6.
53. 渡辺 彰，徳江 豊，五味和紀，藤村 茂：2003 年分離の呼吸器病原細菌に対するカルバペネム 4 薬剤 (MEPM, IPM, PAMP, BIPM) の抗菌力。第 52 回日本化学療法学会総会，宜野湾，2004. 6.
54. 大河内眞也，徳江 豊，菊地利明，渡辺 彰，貫和敏博：VCM, TEIC, ABK が無効で linezolid により救命し得た MRSA 敗血症の一例。第 52 回日本化学療法学会総会，宜野湾，2004. 6.
55. 藤村 茂，徳江 豊，渡辺 彰：一般市中病・医院における metallo- β -lactamase 産生緑膿菌の分離頻度と薬剤感受性。第 52 回日本化学療法学会総会，宜野湾，2004. 6.
56. 五味和紀，徳江 豊，渡辺 彰，貫和敏博，高橋 洋，藤村 茂：2003 年度に東北地区で分離された緑膿菌の疫学調査成績。第 52 回日本化学療法学会総会，宜野湾，2004. 6.
57. 林 泉，松本文夫，渡辺 彰，和田光一，小田切繁樹，二木芳人，河野 茂，砂川慶介：HSR-903 の呼吸器感染症に対する有効性及び安全性の検討 (前期及び後期第 II 相臨床試験)。第 52 回日本化学療法学会総会，宜野湾，2004. 6.
58. 林 泉，松本文夫，渡辺 彰，青木信樹，和田光一，小田切繁樹，二木芳人，河野 茂，齋藤

- 厚, 砂川慶介, 柴 孝也, 相澤良夫, 山口恵三, 中島光芳: 細菌性肺炎に対する HSR-の Levofloxacin を対照とした第 III 相比較試験). 第 52 回日本化学療法学会総会, 宜野湾, 2004. 6.
59. 高橋 洋, 徳江 豊, 渡辺 彰: 急性 Q 熱における複数菌感染呼吸器感染症例の検討. 第 52 回日本化学療法学会総会, 宜野湾, 2004. 6.
60. Xin H, Kanehira M, Andarini S, Kikuchi T, Mizuguchi H, Hayakawa T, Nukiwa T, Saijo Y: Tumor-targeting immunogene therapy by mesenchemimal stem cells expressing CX3CL1 (poster session). The Japan Society of GeneTherapy the 10th Annual Meeting 2004, Tokyo, 2004. 8.
61. 小西一央, 前門戸任, 鈴木拓児, 井上 彰, 木村雄一郎, 菊地 正, 大河原雄一, 服部俊夫, 西條康夫, 貫和敏博: びまん性肺疾患を疑う陰影を呈した細気管支肺胞上皮癌 (BAC) の一例. 第 79 回日本呼吸器学会東北地方会, 山形, 2004. 9.
62. 平潟洋一, 渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人, 河野 茂: 外来患者の呼吸器感染症における非定型微生物の関与頻度についての疫学調査. 第 51 回日本化学療法学会東日本支部総会. 新潟, 2004. 10.
63. 井上 彰, 臼井一裕, 貫和敏博ら: 高齢者進行非小細胞肺癌に対するカルボプラチン, パクリタキセル (毎週投与) 併用療法の第 2 相試験. 第 45 回日本肺癌学会, 横浜, 2004. 10.
64. 小西一央, 前門戸任, 鈴木拓児, 井上 彰, 井上健太郎, 西條康夫, 貫和敏博: 胸部 CT 画像上短径 1 cm 以下の縦隔リンパ節における FDG-PET 陽性例の検討. 第 45 回日本肺癌学会総会, 横浜, 2004. 10.
65. Hisata S, Yara S, Nukiwa M, Suzuki T, Tazawa R, Kimura Y, Ebina M, Nukiwa T: Analysis of nucleotide substitutions in SFTPC Gene in young patients with familial pulmonary fibrosis or NSIP in Japan. 第 3 回肺サーファクタント分子病態研究会 The international symposium, 大阪, 2004. 11.

5. 教室主催学会・研究会

1) 学会等

- 貫和敏博: 第 44 回呼吸器腫瘍セミナー. 安井正英「血清バイオマーカーを用いた呼吸器疾患の病態診断」仙台, 2003. 2.
- 貫和敏博: 第 45 回呼吸器腫瘍セミナー. Bruce C. Trappnell, M.D 「Pulmonary Alveolar Proteinosis: Current Concepts from clinical basic translational research」仙台, 2003. 3.
- 貫和敏博: 第 46 回呼吸器腫瘍セミナー. 光富徹哉「肺癌の分子マーカーと個別化医療」仙台, 2003. 4.
- 貫和敏博: 第 30 回遺伝子治療研究会. 三浦正幸「アポトーシスの分子機構: 遺伝学と遺伝子ノックダウンを用いたアプローチ」仙台, 2002. 10.
- 貫和敏博: 第 31 回遺伝子治療研究会. 大根田修「遺伝子改変動物を用いた低酸素応答転写因子 HIF の機能解析」仙台, 2003. 1.
- 貫和敏博: 第 32 回遺伝子治療研究会. Sheppard D, VCSF「Integrin-mediated activation of TGF-

- β : a key step regulation acute lung injury, pulmonary fibrosis and emphysema」仙台, 2003. 7.
7. 貫和敏博: 第 33 回遺伝子治療研究会. 田原 稔「X 連鎖高 IgM 免疫不全マウスモデルに対するトランスプライシングをもちいた遺伝子治療」中山勝敏「Segmental Trans-splicing 法を用いた Shigatoxin 遺伝子発現による抗癌治療」, 仙台, 2004. 7.
8. 貫和敏博: 第 34 回遺伝子治療研究会. 多比良和誠「細胞の運命を決める小さな RNA に発見と応用」, 仙台, 2004. 12.
9. 貫和敏博: 第 6 回間質性肺炎細胞分子病態研究会, 東京, 2003. 9.
10. 貫和敏博: 第 5 回東北びまん性肺疾患研究会, 仙台, 2003. 9.
11. 貫和敏博: 第 2 回肺サーファクタント分子病態研究会, 東京, 2003. 10.
12. 貫和敏博: 第 47 回呼吸器腫瘍セミナー. 寛高裕「抗 IL-6 受容抗体」, 仙台, 2003. 6.
13. 貫和敏博: 第 48 回呼吸器腫瘍セミナー. McComack FX (Cincinnati)「肺 Collection と感染防御」, 仙台, 東京, 2003. 10.
14. 貫和敏博: 厚生労働科学研究特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患調査研究班 平成 15 年度第 1 回会議, 東京, 2003. 7.
15. 貫和敏博: 第 10 回東北胸部疾患ワークショップ. 座長, 仙台, 2003. 8.
16. 渡辺 彰: 平成 15 年度院内感染対策講習会 (医師・看護師対象 [日本感染症学会主催]・平成 15 年度院内感染対策講習会 (薬剤師対象 [日本病院薬剤師会主催] (開催責任者). 仙台, 2003. 10.
17. 渡辺 彰: 第 108 回日本結核病学会東北地方会総会 (会長). 仙台, 2004. 2. (第 78 回日本呼吸器学会東北地方会総会 [服部俊夫会長] と合同開催)
18. 渡辺 彰: 平成 16 年度院内感染対策講習会 (医師・看護師対象 [日本感染症学会主催]・平成 16 年度院内感染対策講習会 (薬剤師対象 [日本病院薬剤師会主催] (開催責任者). 仙台, 2004. 10.
19. 渡辺 彰: 第 56 回 SCC (代表世話人). 仙台, 2003. 1.
20. 渡辺 彰: 第 57 回 SCC (代表世話人). 仙台, 2003. 3.
21. 渡辺 彰: 第 58 回 SCC (代表世話人). 仙台, 2003. 5.
22. 渡辺 彰: 第 59 回 SCC (代表世話人). 仙台, 2003. 7.
23. 渡辺 彰: 第 60 回 SCC (代表世話人). 仙台, 2003. 9.
24. 渡辺 彰: 第 61 回 SCC (代表世話人). 仙台, 2003. 11.
25. 渡辺 彰: 第 62 回 SCC (代表世話人). 仙台, 2004. 1.
26. 渡辺 彰: 第 63 回 SCC (代表世話人). 仙台, 2004. 3.
27. 渡辺 彰: 第 64 回 SCC (代表世話人). 仙台, 2004. 5.
28. 渡辺 彰: 第 65 回 SCC (代表世話人). 仙台, 2004. 7.
29. 渡辺 彰: 第 66 回 SCC (代表世話人). 仙台, 2004. 9.
30. 渡辺 彰: 第 67 回 SCC (代表世話人). 仙台, 2004. 11.
31. 渡辺 彰: 第 10 回呼吸器感染症/化学療法研究会. 東京, 2003. 6.
32. 渡辺 彰: 第 11 回呼吸器感染症/化学療法研究会. 東京, 2003. 11.
33. 渡辺 彰: 第 12 回呼吸器感染症/化学療法研究会. 東京, 2004. 6.
34. 渡辺 彰: 第 13 回呼吸器感染症/化学療法研究会. 東京, 2004. 11.
35. 渡辺 彰: 第 16 回東北感染症・化学療法フォーラム. 松尾, 2003. 5.

36. 渡辺 彰：第 17 回東北感染症・化学療法フォーラム。蔵王町，2003. 11.
37. 渡辺 彰：第 18 回東北感染症・化学療法フォーラム。松尾町，2004. 5.
38. 渡辺 彰：第 19 回東北感染症・化学療法フォーラム。北上市，2004. 11.
39. 渡辺 彰：第 2 回東北耐性菌研究会。仙台，2003. 1.
31. 渡辺 彰：第 3 回東北耐性菌研究会。仙台，2004. 1.
32. 渡辺 彰：第 11 回呼吸器疾患・感染症研究会。東京，2003. 8.
33. 渡辺 彰：第 12 回呼吸器疾患・感染症研究会。東京，2003. 8.
34. 渡辺 彰：第 10 回東北胸部疾患ワークショップ（世話人）。仙台，2003. 8.
35. 渡辺 彰：第 11 回東北胸部疾患ワークショップ（世話人）。仙台，2004. 8.
36. 渡辺 彰：第 12 回呼吸器疾患・感染症研究会（世話人）。東京，2003. 8.
37. 渡辺 彰：第 3 回呼吸器感染症フォーラム（世話人）。岡山，2003. 9.
38. 渡辺 彰：第 4 回呼吸器感染症フォーラム（世話人）。東京，2004. 9.
39. 渡辺 彰：第 8 回南東北化学療法シンポジウム（世話人）。仙台，2003. 9.
40. 渡辺 彰：第 9 回南東北化学療法シンポジウム（世話人）。仙台，2004. 9.
41. 渡辺 彰：第 6 回東北抗酸菌研究会（世話人）。仙台，2003. 10.
42. 渡辺 彰：第 7 回東北抗酸菌研究会（世話人）。仙台，2004. 10.
43. 渡辺 彰：第 2 回南東北マクロライド研究会（世話人）。仙台，2003. 10.
44. 渡辺 彰：第 3 回南東北マクロライド研究会（世話人）。仙台，2004. 10.
45. 渡辺 彰：第 9 回東北院内感染対策研究会（世話人）。仙台，2003. 11.
46. 渡辺 彰：第 10 回東北院内感染対策研究会（世話人）。仙台，2004. 11.
47. 渡辺 彰：第 14 回宮城県臨床細菌研究会（世話人）。仙台，2004. 2.
48. 渡辺 彰：第 9 回東北感染症研究会（世話人）。仙台，2004. 2.
49. 渡辺 彰：第 6 回東北呼吸器真菌症研究会（代表世話人）。仙台，2004. 5.
50. 渡辺 彰：第 8 回南東北胸部疾患研究会（代表世話人）。郡山，2004. 7.
51. 海老名雅仁：第 1 回呼吸器病理研究会。仙台，2003.

癌化学療法研究分野

担当教授 石 岡 千加史

1. 研究分野紹介

当分野では、難治がんの制御を目指し分子診断・分子治療の技術の開発とそのがん薬物療法への応用を目指した研究テーマに取り組んでいる。とくに、がん関連遺伝子の変異解析、遺伝子産物の機能解析と変異タンパク質の機能診断、腫瘍の網羅的遺伝子発現解析などによるがんの層別化と個別化医療のための基盤的研究を行うほか、機能画像診断によるがん薬物療法の治療効果評価に関する研究、遺伝性腫瘍の診断法開発と発癌リスク診断に関する臨床研究、抗がん剤の多剤併用療法に関する臨床研究、癌化学療法のマネージメントに関する実地医療研究について、当分野と東北大学病院・腫瘍内科において実施している。また、学内の他部局や他分野との共同で、抗がん作用物質の探索、新しい分子診断の実施や集学的癌治療研究に取り組んでいる。

現在の主な研究

1) 分子診断に基づく抗癌剤投与法の最適化

癌の生物学的特性を遺伝子、ゲノムまたはトランスクリプトームレベルで解析することが可能になり、薬剤感受性（または耐性）に関する分子診断が可能になりつつある。マイクロアレイを用いて、抗癌剤感受性遺伝子の同定や化学療法有効/無効群の発現プロファイルの解析を行い、最適な抗癌剤投与法の開発を目指している。さらに、治療標的分子内変異の機能解析による薬剤感受性群の同定とそのメカニズムについて研究を進めている。

2) 分子標的治療法の開発

癌細胞に特異的な細胞増殖抑制やアポトーシス誘導を可能にする分子経路を標的にする治療法や、癌遺伝子産物の機能阻害および癌抑制遺伝子産物の機能補填による分子標的治療法の開発を目指す。このため p53, DNA ミスマッチ修復遺伝子群, BRCA1, PTEN などの細胞内分子経路の特徴を明らかにし、各遺伝子産物の機能評価用スクリーニング系の開発と、このようなスクリーニング系を用いて変異タンパク質の機能回復薬剤や、分子経路特異的抗がん剤開発（ペプチドや小分子化合物）探索に取り組む。

3) 消化器悪性腫瘍の癌化学療法の臨床試験研究

本研究分野は、約 40 年間にわたり消化器悪性腫瘍（とくに食道癌、胃癌、大腸癌）の臨床試験に携わり、新規抗癌剤の安全性や多剤併用療法の有効性を明らかにしてきた。今後も標準的治療開発を目指し

新しい癌化学療法の臨床研究に取り組む。

4) 発癌リスクや予後、および原発不明癌に対する分子診断

発癌リスクの評価研究として、家族性腫瘍の分子診断システムの開発、遺伝カウンセリング体制の整備に取り組んできた。現在は発癌リスク評価のためのより簡便な分子診断法の開発を目指している。また、腫瘍内科では年間約 20 症例の原発不明進行癌の診療を行っているが、多くは最適な化学療法を適用できず予後不良である。これらの原発組織診断のため、アレイ CGH 法や、マイクロアレイ解析による癌種別発現プロファイル解析を行っている。さらに、消化器癌や乳癌の転移予測や予後予測を可能にする発現プロファイル解析と、その実用化のためのより簡便で小規模な特定遺伝子発現プロファイル解析法の開発に取り組んでいる。

5) ポジトロン CT による癌の質的診断と治療効果判定

加齢医学研究所のプロジェクト「機能画像情報医学に関する研究」として、ポジトロン CT を用いた癌の質的診断、薬物療法の効果予測判定について研究している。また、最近次々と開発される分子標的薬剤の適応・効果判定への応用も検討している。

6) 発癌モデルマウスを用いた発癌メカニズムの研究および化学発癌予防法の研究・開発

大腸癌発癌に関与した APC がん抑制遺伝子をジーンターゲット法によって破壊した、大腸癌発癌モデルマウスを用い、様々な遺伝学的背景を要するにアイソジェニックマウスとの交配と分子遺伝学的解析により、大腸癌発癌抑制および発癌予防に重要な標的分子を同定し、薬剤開発も含めて、これらを臨床的に制御する方法を開発する。

2. 研究報告

1) 著書

和文

1. 酒寄真人, 石岡千加史: 臨床腫瘍学 55 がん性漿膜炎 2. 心囊炎日本臨床腫瘍学会編, 有吉 寛, 上田龍三, 西條長宏, 峠 哲哉, 福岡正博編 臨床腫瘍学, 癌と化学療法社, pp. 1043-1049, 2003 年
2. 吉岡孝志, 福田 寛: クリニカル PET の最前線 第 4 章腫瘍 第 6 節食道癌クリニカル PET 編集委員会, 伊藤正敏, 遠藤啓吾, 畑澤 順, 福田 寛, 倉 義晴, 石渡喜一, 寺田弘司(補佐) 編 クリニカル PET の最前線, 先端医療技術研究所, pp. 93-96, 2004 年
3. 吉岡孝志: ハイテクがん診療の最前線 第 3 章がん治療の最前線 第 11 節癌化学療法の最近ハイテクがん診療の最前線編集委員会, 伊藤正敏, 織原彦之丞, 石井慶造, 城倉英史, 高井良尋, 福田 寛, 山口慶一郎編 PET 診療から粒子線治療まで ハイテクがん診療の最前線, 先端機能画像医療研究センター, pp. 195-202, 2004 年

2) 総説

英文

1. Yoshioka, T. Mini review- The present state of the chemotherapy for advanced gastric cancer. *Annual of Cancer Research and Therapy* **11**: 143-152 (2003)

和文

1. 大塚和令, 石岡千加史: 特集泌尿器生殖器腫瘍の新しい癌化学療法 TP53 変異と抗癌剤感受性. *Urology View*, **2**: 14-22 (2004)
2. 石岡千加史: p53 とヒトのがん. *加齢医学研究所雑誌*, **56**: 1-34 (2004)

3) 原著論文

英文

1. Kato, S., Han, S.Y., Liu, W., Otsuka, K., Shibata, H., Kanamaru, R., Ishioka, C. Understanding the function-structure and function-mutation relationships of p53 tumor suppressor protein by high-resolution missense mutation analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* **100**: 8424-8429 (2003)
2. Ohtsu, A., Boku, N., Yoshioka, T., Hyodo, I., Shirao, K., Shimada, Y., Saitoh, S., Nakamura, A., Yamamichi, N., Yamamoto, S., Yoshida, S. A Phase II study of irinotecan in combination with 120-h infusion of 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9703). *Jpn J Clin Oncol* **33**: 28-32 (2003)
3. Otsuka, K., Suzuki, T., Shibata, H., Kato, S., Sakayori, M., Shimodaira, H., Kanamaru, R., Ishioka, C. Analysis of the human APC mutation spectrum in a *saccharomyces cerevisiae* strain with a mismatch repair defect. *Int J Cancer* **103**: 624-630 (2003)
4. Sakayori, M., Kawahara, M., Shiraishi, K., Nomizu, T., Shimada, A., Kudo, T., Abe, R., Ohuchi, N., Takenoshita, S., Kanamaru, R., Ishioka, C. Evaluation of the diagnostic accuracy of the stop codon (SC) assay for identifying protein-truncating mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes in familial breast cancer. *J Hum Genet* **48**: 130-137 (2003)
5. Shimodaira, H., Yoshioka-Yamashita, A., Kolodner, R.D., Wang, J.Y. Interaction of mismatch repair protein PMS2 and the p53-related transcription factor p73 in apoptosis response to cisplatin. *Proc Natl Acad Sci USA* **100**: 2420-2425 (2003)
6. Yoshioka, T., Sakata, Y., Terashima, M., Sekikawa, K., Gamoh, M., Mitachi, Y., Saitoh, S., Kanamaru, R. Biweekly administration regimen of docetaxel combined with CPT-11 in patients with inoperable or recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer* **6**: 153-158 (2003)
7. Yoshioka, T., Yamaguchi, K., Kubota, K., Saginoya, T., Yamazaki, T., Ido, T., Yamaura, G., Takahashi, H., Fukuda, H., Kanamaru, R. Evaluation of 18F-FDG PET in patients with advanced, metastatic or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med* **44**: 690-699 (2003)
8. Akiyama, S., Yonezawa, T., Kudo, T.A., Li, M.G., Wang, H., Ito, M., Yoshioka, K., Ninomiya-Tsuji, J., Matsumoto, K., Kanamaru, R., Tamura, S., Kobayashi, T. Activation mechanism of c-Jun amino-terminal kinase in the course of neural differentiation of P19 embryonic carcinoma cells.

J Biol Chem **279**: 36616-36620 (2004)

9. Kato, H., Fujimura, M., Kumabe, T., Ishioka, C., Kanamaru, R., Yoshimoto, T. PTEN gene mutation and high MIB-1 labeling index may contribute to dissemination in patients with glioblastoma. *J Clin Neurosci* **11**: 37-41 (2004)
10. Kawahara, M., Sakayori, M., Shiraishi, K., Nomizu, T., Takeda, M., Abe, R., Ohuchi, N., Takenoshita, S., Ishioka, C. Identification and evaluation of 55 genetic variations in the BRCA1 and the BRCA2 genes of patients from 50 Japanese breast cancer families. *J Hum Genet* **49**: 391-395 (2004)
11. Shiraishi, K., Kato, S., Han, S.Y., Liu, W., Otsuka, K., Sakayori, M., Ishida, T., Takeda, M., Kanamaru, R., Ohuchi, N., Ishioka, C. Isolation of temperature-sensitive p53 mutations from a comprehensive missense mutation library. *J Biol Chem* **279**: 348-355 (2004)
12. Takahashi, M., Sakayori, M., Takahashi, S., Kato, T., Kaji, M., Kawahara, M., Suzuki, T., Kato, S., Kato, S., Shibata, H., Murakawa, Y., Yoshioka, T., Ishioka, C. A novel germline mutation of the LKB1 gene in a patient with Peutz-Jeghers syndrome with early-onset gastric cancer. *J Gastroenterol* **39**: 1210-1214 (2004)
13. Takeda, M., Ishida, T., Ohnuki, K., Suzuki, A., Sakayori, M., Ishioka, C., Nomizu, T., Noguchi, S., Matsubara, Y., Ohuchi, N. Collaboration of breast cancer clinic and genetic counseling division for BRCA1 and BRCA2 mutation family in Japan. *Breast Cancer* **11**: 30-32 (2004)
14. Yamaura, G., Yoshioka, T., Kubota, K., Yamaguchi, K., Iwata, R., Abe, T., Kitagawa, Y., Kanamaru, R., Fukuda, H., Ishioka, C. FDG PET and gallium scintigraphy for diagnosis of an advanced jejunal adenocarcinoma with distant metastases. *Clin Nucl Med* **29**: 825-827 (2004)
15. You, F., Chiba, N., Ishioka, C., Parvin, J.D. Expression of an amino-terminal BRCA1 deletion mutant causes a dominant growth inhibition in MCF10A cells. *Oncogene* **23**: 5792-5798 (2004)
16. Soussi, T., Kato, S., Levy, P.P., Ishioka, C. Reassessment of the TP53 mutation database in human disease by data mining with a library of TP53 missense mutations. *Hum Mutat* **25**: 6-17 (2005)
17. Kakudo, Y., Shibata, H., Otsuka, K., Kato, S., Ishioka, C. Lack of correlation between p53-dependent transcriptional activity and the ability to induce apoptosis among 179 mutant p53s. *Cancer Res* **65**: 2108-2114 (2005)
18. Starita, L.M., Horwitz, A.A., Keogh, M.C., Ishioka, C., Parvin, J.D., Chiba, N. BRCA1/BARD1 ubiquitinate phosphorylated RNA polymerase II. *J Biol Chem* (in press), 2005.
19. Kawaguchi, T., Kato, S., Otsuka, K., Watanabe, G., Kumabe, T., Tominaga, T., Yoshimoto, T., Ishioka, C. The relationship among p53 oligomer formation, structure and transcriptional activity using a comprehensive missense mutation library. *Oncogene* (in press), 2005.
20. Chiba, N., Yoshioka, T., Sakayori, M., Yoshiki, M., Miyazaki, S., Akiyama, S., Otsuka, K., Yamaura, G., Shibata, H., Kato, S., Ishioka, C. AFP-producing Hepatoid Adenocarcinoma in Association with Barrett's Esophagus with Multiple Liver Metastasis Responding to Paclitaxel/CDDP. A Case Report. *Anticancer Res* (in press), 2005.

和文

1. 吉岡孝志, 山浦玄悟, 福田 寛: 全身用ポジトロン CT の消化器癌進展度診断と抗腫瘍薬剤の効果評価への応用. *INNERVISION*, **18**: 51-52 (2003)
2. 望月静枝, 長沼 廣, 森谷卓也, 鍛冶光司, 大山 力, 斉藤喬雄, 笹野公伸: 脂肪滴同定のための光顕・電顕の同時観察. *医電技誌*, **17**: 11-12 (2003)
3. 柴田浩行: 大腸癌発がん経路に関与している新たな制御遺伝子の同定とその機能解明. *臨床薬理の進歩*: 63-66 (2003)
4. 田代 学, 伊藤正敏, 窪田和雄, 谷内一彦, 吉岡孝志, 山浦玄悟: 胆癌生体の脳活動解析における PET の実際. *癌治療と宿主*, **15**: 167-175 (2003)
5. 石岡千加史, 加藤俊介: 特集 テーラーメイド医療に向けてのバイオマーカー: 診断の現況と将来 (第 41 回日本癌治療学会総会より) バイオマーカーとしての p53—その現状と個別化に関する新しい試み—. *癌の臨床*, 篠原出版新社, **50**: 33-39 (2004)
6. 石岡千加史: TP53 癌抑制遺伝子変異の評価 遺伝子変異と蛋白質機能・構造との関連. *医学のあゆみ*, **211**: 154-158 (2004)
7. 石岡千加史: 一教授就任記念講演— 遺伝子変異の機能評価とがんの診断・治療. *東北医学雑誌*, **116**: 125-127 (2004)
8. 野水整, 河原正典, 酒寄真人, 石岡千加史, 竹之下誠一: 遺伝性乳癌. *ゲノム医学*, **4**: 167-173 (2004)

3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

1) 一般演題

1. Otsuka K, Suzuki T, Shibata H, Kato S, Sakayori M, Shimodaira H, Kanamaru R, Ishioka C: Analysis of the APC mutation spectrum in yeast with a mismatch repair gene defect. The 94th American Association for Cancer Research Annual Meeting 2003, July, 2003. (Washington. DC. U.S.A.)
2. Sakayori M, Kawahara M, Shiraishi K, Nomizu T, Kudo T, Abe R, Ohuchi N, Takenoshita S, Kanamaru R, Ishioka C: Evaluation of stop-codon assay (SC assay) for identifying protein truncating mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes in Japanese familial breast cancer. The 94th American Association for Cancer Research Annual Meeting 2003, July, 2003. (Washington DC., U.S.A.)
3. Soussi T, Dalil, Kato S, Ishioka C, Beroud C: Reassessment of the p53 mutation database in human disease by data mining with a library of p53 missense mutations. Scientific Meeting of Human Genome Variation Society, Apr, 2004. (Berlin, Germany.)
4. Soussi T, Hamroun D, Kato S, Claustres M, Ishioka C, Beroud C: Reassessment of the p53 mutation database in human disease by data mining with a library of p53 missense mutations. 12th International p53 Workshop, November 6-10, 2004. (Dunedin, New Zealand.)

5. Kato S, Han S Y, Liu W, Otsuka K, Shibata H, Ishioka C: The function-structure and function-mutation relationship of p53 tumor suppressor protein by high-resolution missense mutation analysis. 12th International p53 Workshop, November 6-10, 2004. (Dunedin, New Zealand.)
6. Kato S, Shiraishi K, Han S Y, Liu W, Otsuka K, Ishioka C: Isolation of temperature-sensitive mutant from a comprehensive p53 missense mutation library. 12th International p53 Workshop, November 6-10, 2004. (Dunedin, New Zealand.)
7. Yoshioka T, Sakayori M, Sakata Y, Kato S, Chida N, Shibata H, Kato S, Otsuka K, Ishioka C: Phase I study of docetaxel and cis-diammine-glycolato platinum (Nedaplatin) in patients with relapsed or refractory squamous cell carcinoma of the esophagus pretreated using cisplatin, 5-fluorouracil and radiation. The 29th European Society of Medical Oncology Congress, October 29- November 2, 2004. (Vienna, Austria.)

4. 国内学会での発表

1) 特別講演, シンポジウム, ワークショップ

1. 石岡千加史: 乳癌分子診断の Update. Sendai Breast Cancer Forum 2003 (仙台) 2003年5月16日. 特別講演
2. 吉岡孝志: 切除不能または再発胃癌に対するドセタキセル・カンプトテシン併用隔週投与方法. 第12回日本癌病態治療研究会 シンポジウム (広島) 2003年7月4日.
3. 千葉奈津子, 酒寄真人, 石岡千加史: 家族性乳癌原因遺伝子 BRCA1 の N 末端の機能診断法の試み. 第62回日本癌学会総会 (名古屋) 2003年9月27日. ワークショップ
4. 石岡千加史, 加藤俊介, 白石千子, 韓 双 印, 劉 文, 大塚和令, 大内憲明: バイオマーカーとしての p53-現状と個別化に関する新しい試み-. 第41回日本癌治療学会総会 (札幌) 2003年10月. ワークショップ
5. 石岡千加史: p53 の機能・構造相関と p53 変異の再評価. 第31回加齢研シンポジウム (仙台) 2004年1月16日.
6. 石岡千加史: ヒトのがんと TP53 遺伝子. 第122回臨床集談会 (仙台) 2004年1月15日.
7. 石岡千加史: p53 とヒトのがん. 第121回東北大学加齢医学研究所集談会 (仙台) 2004年1月30日. 新任教授講演
8. 吉岡孝志: 消化器癌診断における FDG-PET の有用性. 第15回消化器機能画像研究会 (大阪) 2004年2月5日. 招待講演
9. 石岡千加史: 機能診断系による p53 遺伝子変異の再評価. がん特定研究 合同シンポジウム (東京・学術総合センター) 2004年2月.
10. 石岡千加史: 癌治療に関する専門医制度の最近の動向 ①日本臨床腫瘍学会専門医制度について ②日本癌治療学会 癌治療専門医制度について. 第5回固形腫瘍研究会 (仙台) 2004年4月23日. 特別講演
11. 吉岡孝志: がん診療の最前線 がん化学療法. 21世紀 COE 「バイオナノテクノロジー基盤未来

医工学」公開シンポジウム（仙台）2004年5月。

12. 角道祐一, 柴田浩行, 大塚和令, 加藤俊介, 石岡千加史: アポトーシス誘導能が高い p53 ミセンス変異体の単離。第8回がん分子標的治療研究会総会（鹿児島）2004年5月14日。シンポジウム
13. 千葉奈津子: 家族性乳癌原因遺伝子 BRCA1 の癌抑制機構の解析と変異遺伝子の機能診断法の確立。財団法人神澤医学研究振興財団第6回講演会（東京）2004年6月11日。
14. 村川康子, 下平秀樹, 高橋雅信, 加藤俊介, 石岡千加史: p73 スプライシング変異体による下流遺伝子転写活性化能と DNA ミスマッチ修復機構の関連。第63回日本癌学会学術総会 ワークショップ4（福岡）2004年9月29日。ワークショップ
15. 角道祐一, 柴田浩行, 大塚和令, 加藤俊介, 石岡千加史: 高いアポトーシス誘導能を有する p53 ミセンス変異体の単離。第63回日本癌学会学術総会 ワークショップ4（福岡）2004年9月29日。ワークショップ
16. 千葉奈津子, 石岡千加史: 家族性乳癌原因遺伝子 BRCA1 のユビキチン化能を利用した機能診断法の開発。第63回日本癌学会学術総会（福岡）2004年9月30日。ワークショップ
17. 柴田浩行, 高野洋志, 伊藤正紀, 河口徳一, 塩谷尚志, 長谷川純崇, 広田衛久, 角道祐一, 石岡千加史, 菅原 稔, 野田哲生: 分子遺伝学的手法による新しい大腸癌発癌制御メカニズムの探索。第63回日本癌学会学術総会（福岡）2004年10月1日。ワークショップ
18. 加藤誠之, 加藤俊介, 安田勝洋, 大堀久詔, 高橋 信, 高橋雅信, 山浦玄悟, 大塚和令, 角道祐一, 下平秀樹, 鈴木貴夫, 村川康子, 金丸龍之介, 千葉奈津子, 酒寄真人, 柴田浩行, 吉岡孝志, 石岡千加史: 原発不明癌 16 例の解析。第42回日本癌治療学会総会（京都）2004年10月27日。ワークショップ
19. 石岡千加史, 吉岡孝志, 石田孝宣, 石澤賢一, 隈部俊宏, 高野忠夫, 井上 彰, 江川新一, 沼畑健司, 國井重男: 東北大学病院における外来化学療法の支援。第42回日本癌治療学会総会（京都）2004年10月28日。パネルディスカッション
20. 酒寄真人, 下平秀樹, 高橋雅信, 河原正典, 白石千子, 野水 整, 大内憲明, 竹之下誠一, 石岡千加史: 家族性乳癌ならびに遺伝性大腸癌の遺伝子検査に関わる問題点。第42回日本癌治療学会総会（京都）2004年10月28日。シンポジウム

2) 一般演題

1. 白石千子, 加藤俊介, 大塚和令, 大内憲明, 金丸龍之介, 石岡千加史: 出芽酵母および哺乳動物細胞を用いた p53 温度感受性変異の検索。第119回東北大学加齢医学研究所集談会（仙台）2003年1月24日。
2. 白石千子, 河原正典, 酒寄真人, 阿部力哉, 竹之下誠一, 金丸龍之介, 野水 整, 大内憲明, 石岡千加史: 日本人家族性乳癌の BRCA1 遺伝子および BRCA2 遺伝子変異の検出。第6回東北家族性腫瘍研究会（仙台）2003年2月1日。
3. 高橋雅信, 酒寄真人, 高橋 信, 石岡千加史, 加藤 卓, 河原正典, 鈴木貴夫, 加藤誠之, 加藤俊介, 柴田浩行, 村川康子, 吉岡孝志, 金丸龍之介: 若年発症胃癌を合併した孤発性 Peutz-Jeghers

症候群の1例。第6回家族性腫瘍研究会（仙台）2003年2月1日。

4. 石岡千加史, 酒寄真人, 河原正典, 白石千子, 野水 整, 金丸龍之介: 日本人家族性乳癌の BRCA1, BRCA2 遺伝子変異と多型。第100回日本内科学会講演会 2003年2月20日。
5. 矢島義昭, 山岸初志, 高橋信孝, 宮崎敦史, 杉山幸一, 枝 幸基, 及川秀樹, 石岡千加史: 問題症例検討会3 肝癌の治療方針とその成果 症例23。第39回日本肝癌研究会（金沢）2003年6月20日。
6. 石岡千加史: 「がんの個性」診断・早期診断開発研究。平成15年度第1回研究代表者会議, 領域研究発表会（東京）2003年7月2日。
7. 大堀久詔, 吉岡孝志, 酒寄真人, 千葉奈津子, 加藤俊介, 加藤誠之, 大塚和令, 角道祐一, 高橋信, 高橋雅信, 山浦玄悟, 柴田浩行, 石岡千加史: アイスボリン/5FU 外来治療で著効を示した転移性大腸癌の2例。第30回東北・大腸癌研究会（郡山）2003年9月12日。
8. 石岡千加史, 加藤俊介, 韓 双印, 劉 文, 大塚和令, 柴田浩行: 網羅的変異 p53 の機能解析と機能・構造, 機能・変異相関に関する検討。第62回日本癌学会総会（名古屋）2003年9月25日。
9. 柴田浩行, 高野洋志, 伊藤正紀, 長谷川純崇, 河口徳一, 塩谷尚志, 角道祐一, 石岡千加史, 菅原 稔, 野田哲生: 分子遺伝学的手法を用いた, 新しい大腸癌発癌制御遺伝子の単離, 同定の試み。第62回日本癌学会総会（名古屋）2003年9月26日。
10. 下平秀樹, 村川康子, 高橋雅信, 石岡千加史: ミスマッチ修復蛋白質 PMS2 による p73 依存性アポトーシス誘導機構の解明。第62回日本癌学会総会（名古屋）2003年9月27日。
11. 高橋雅信, 下平秀樹, 石岡千加史: 出芽酵母を用いたヒト MLH1 遺伝子変異の機能解析。第62回日本癌学会総会（名古屋）2003年9月27日。
12. 加藤俊介, 白石千子, 大塚和令, 金丸龍之介, 石岡千加史: 出芽酵母を用いた p53 温度感受性変異体の単離。第41回日本癌治療学会総会（札幌）2003年10月。
13. 吉岡孝志, 坂田 優, 寺島雅典, 関川浩司, 蒲生真紀夫, 三田地泰司, 斎藤 聡, 高金明典, 金丸龍之介: 切除不能または再発胃癌に対するドセタキセル・塩酸イリノテカン併用隔週投与。第41回日本癌治療学会総会（札幌）2003年10月。
14. 大堀久詔, 加藤誠之, 金丸龍之介: 遺伝子発現の観点からみた大腸癌における薬剤相互作用の検討。第41回日本癌治療学会総会（札幌）2003年10月。
15. 山口研成, 島村智崇, 坂田 優, 棟方正樹, 小松嘉人, 斎藤 聡, 高金明典, 阿部 薫, 吉岡孝志, 金丸龍之介, 斎藤 博: 胃癌患者に対する Paclitaxel と Cisplatin の併用化学療法の phase・study 第2報（東日本胃癌化学療法研究会）。第41回日本癌治療学会総会（札幌）2003年10月。
16. 酒寄真人, 河原正典, 白石千子, 武田元博, 石田孝宣, 野水 整, 阿部力哉, 竹之下誠一, 大内憲明, 金丸龍之介, 石岡千加史: 日本人家族性乳癌における BRCA1, BRCA2 遺伝子変異の検索。第41回日本癌治療学会総会（札幌）2003年10月。
17. 加藤俊介: GIST に対する STI571 (Imatinib) の使用経験。第3回東北がん分子標的治療研究会（仙台）2003年11月28日。
18. 酒寄真人, 吉岡孝志, 大堀久詔, 千葉奈津子, 加藤俊介, 加藤誠之, 秋山聖子, 大塚和令, 角道祐一, 高橋 信, 高橋雅信, 山浦玄悟, 柴田浩行, 石岡千加史: 外来での T-LV/5FU 療法により

- 著効を示した転移性大腸癌の3例. 第52回東北制癌剤臨床研究会(仙台)2003年11月29日.
19. 大塚和令, 加藤俊介, 石岡千加史: p53 common mutation に対する second-site suppressor に関する研究. 第121回東北大学加齢医学研究所集談会(仙台)2004年1月30日.
 20. 高橋雅信, 下平秀樹, 石岡千加史: 出芽酵母を用いたヒト MLH1 遺伝子変異体の機能解析. 第7回東北家族性腫瘍研究会(仙台)2004年1月31日.
 21. 高橋 信, 吉岡孝志, 柴田浩行, 加藤俊介, 加藤誠之, 酒寄真人, 千葉奈津子, 秋山聖子, 角道祐一, 大堀久詔, 石岡千加史: 当科における大腸がんに対する 1LV+5FU 療法の治療成績. 第37回制癌剤適応研究会(大阪)2004年2月27日.
 22. 吉岡孝志: 大腸癌化学療法における TS-1 の意義 転移性大腸癌に対する TS-1+CPT-11 併用研究について. 第5回固形腫瘍研究会(仙台)2004年4月.
 23. 大堀久詔, 鈴木貴夫, 加藤誠之, 渡辺みか, 森谷卓也, 柴田浩行, 山浦玄悟, 吉岡孝志, 山口慶一郎, 金丸龍之介, 石岡千加史: 回腸原発小細胞癌(神経内分泌腫瘍)に対し PET 診断を行った一例. 第90回日本消化器病学会総会 2004年4月22日.
 24. 吉岡孝志: 転移性大腸癌に対する TS-1+CPT-11 併用研究について. 第5回固形腫瘍研究会(仙台)2004年4月23日.
 25. 吉岡孝志: TS-1+CPT11 療法 治療経験. 第5回固形腫瘍研究会(仙台)2004年4月23日.
 26. 加藤俊介, 大塚和令, 角道祐一, 柴田浩行, 石岡千加史: p53 四量体形成領域ミスセンス変異体の転写活性能と多量体形成能の解析. 第8回がん分子標的治療研究会総会(鹿児島)2004年5月14日.
 27. 大塚和令, 加藤俊介, 石岡千加史: p53 common mutation に対する second-site suppressor に関する研究. 第8回がん分子標的治療研究会総会(鹿児島)2004年5月14日.
 28. 加藤誠之, 大堀久詔, 山浦玄悟, 柴田浩行, 大塚和令, 秋山聖子, 千葉奈津子, 酒寄真人, 吉岡孝志, 石岡千加史: 遺伝性乳頭状腎癌の一家系. 第10回家族性腫瘍研究会学術集会(東京)2004年6月26日.
 29. 千葉奈津子, Cruz C D L, 石岡千加史: 家族性乳癌原因遺伝子 BRCA1 の機能診断法の開発. 第10回家族性腫瘍研究会学術集会(東京)2004年6月26日.
 30. 安田勝洋, 吉岡孝志, 柴田浩行, 加藤俊介, 加藤誠之, 酒寄真人, 千葉奈津子, 大塚和令, 角道祐一, 高橋 信, 大堀久詔, 高橋雅信, 山浦玄悟, 石岡千加史: 塩酸イリノテカン・TS-1 併用が有効と考えられた転移性大腸癌2例. 第31回東北・大腸癌研究会(山形)2004年9月10日.
 31. 加藤俊介, 大塚和令, 中田英之, 石岡千加史: クロマチン免疫沈降 PCR 法を用いた p53 機能解析法. 第63回日本癌学会学術総会(福岡)2004年9月29日.
 32. 大塚和令, 加藤俊介, 石岡千加史: p53 common mutation に対する second-site suppressor に関する研究. 第63回日本癌学会学術総会(福岡)2004年9月29日.
 33. 松浦正樹, 我妻恭行, 上西智子, 佐々木千佳, 新関昌宏, 穂積雅人, 石岡千加史, 後藤順一: 外来化学療法に関する処方プロトコールチェックシステムの設定とその問題点. 日本薬学会東北支部大会(秋田)2004年10月.
 34. 吉岡孝志, 酒寄真人, 加藤俊介, 千葉奈津子, 柴田浩行, 加藤誠之, 大塚和令, 角道祐一, 高橋信, 大堀久詔, 高橋雅信, 山浦玄悟, 安田勝洋, 石岡千加史: 根治的放射線化学療法後遺残また

は再発食道癌に対するネダプラチン・ドセタキセル併用投与法の検討. 第 42 回日本癌治療学会総会 (京都) 2004 年 10 月 27 日.

35. 山浦玄悟, 吉岡孝志, 山口慶一郎, 岩田 錬, 窪田和雄, 福田 寛, 石岡千加史: ポジトロン CT による抗癌剤効果評価における各種代謝トレーサーの有用性の比較. 第 42 回日本癌治療学会総会 (京都) 2004 年 10 月 28 日.
36. 高橋雅信: メソトレキセート・5FU 時間差療法により大量の胸腹水が著減し外来化学療法が可能となった胃癌癌性胸腹膜炎の 1 例. 宮城胃癌セミナー (仙台市・ホテル仙台プラザ) 2004 年 11 月 12 日.
37. 山浦玄悟: 18FMT, 14C-DG, 3H-Thd を用いた抗癌剤の治療効果判定に関する基礎的検討. CYRIC 共同利用実験 第 25 回研究報告会プログラム (仙台) 2004 年 11 月 19 日.
38. 山浦玄悟, 酒寄真人, 吉岡孝志, 千葉奈津子, 大塚和令, 石岡千加史: c-kit 遺伝子変異を認め, イマニチブが奏功した再発 GIST の 1 例. 第 53 回東北制癌剤臨床研究会 (仙台市・ホテル仙台プラザ) 2004 年 11 月 20 日.
39. 角道祐一, 柴田浩行, 石岡千加史: p53 の転写依存性アポトーシス誘導機構に関する解析. 第 17 回日本バイオセラピー学会学術集会総会 (小倉) 2004 年 11 月 25 日.
40. 高橋 信: 当科における転移性大腸癌に対する 1-Leucivirin/5FU 療法の治療成績. (仙台市・ホテル仙台プラザ) 2004 年 12 月 3 日.

5. 学会主催など

1. 金丸龍之介 (世話人): 第 4 回固形腫瘍研究会 (仙台) 2003 年 1 月 23 日.
2. 金丸龍之介 (世話人): 第 12 回東北癌フォーラム (仙台) 2003 年 2 月 22 日.
3. 石岡千加史 (世話人): 第 3 回東北がん分子標的治療研究会 (仙台・メトロポリタンホテル) 2003 年 11 月 28 日.
4. 石岡千加史 (世話人): 第 52 回東北制癌剤臨床研究会 (仙台・ホテル仙台プラザ) 2003 年 11 月 29 日.
5. 石岡千加史 (世話人): 第 53 回東北制癌剤臨床研究会 (仙台・ホテル仙台プラザ) 2004 年.
6. 石岡千加史 (世話人): 第 13 回東北癌フォーラム (仙台・仙台国際センター) 2004 年 3 月 13 日.
7. 石岡千加史 (世話人): 第 5 回固形腫瘍研究会 (仙台・長陵会館) 2004 年 4 月 23 日.
8. 石岡千加史 (世話人): 第 3 回宮城 TS-1 講演会 (仙台・仙台エクセルホテル東急) 2004 年 6 月 26 日.
9. 石岡千加史 (世話人): 第 53 回東北制癌剤臨床研究会 (仙台市・ホテル仙台プラザ) 2004 年 11 月 20 日.

分子神経研究分野

担当教授 仲 村 春 和

1. 研究分野紹介

本研究分野は昭和 19 年 8 月に「抗酸菌病の薬理学的研究分野」として設立され、昭和 38 年 4 月に薬理学研究部門という名称に変更された。平成 5 年 4 月 1 日加齢医学研究所への改組に伴い現在の分子神経研究分野として新しく生まれ変わった。さらに、平成 13 年 4 月 1 日大学院生命科学研究科の発足に伴い、教授と助手は本務が生命科学研究科に移り、助教授が加齢医学研究所に属するというキメラの研究室となっている。

初代の遠藤英夫教授は昭和 19 年から 47 年まで、2 代目及川淳教授は昭和 49 年から平成 5 年 3 月まで担当され、平成 6 年 3 月に仲村が着任した。

現在の主な研究

中枢神経系は複雑な形態と正確な神経回路を持つものである。本研究分野ではニワトリ胚を用い、中枢神経系の形態形成と回路形成を実験発生学的手法と分子生物学的手法をあわせて研究している。また舟橋助教授のグループは内耳の形態形成をニワトリ胚、ゼブラフィッシュを用いて研究している。

2003-2004 の主な成果は以下の通りである

1. 中脳後脳境界部は視蓋、小脳のオーガナイザーとして働き、そのオーガナイザー分子は Fgf8 であるが、Ras-ERK シグナルトランスダクション経路が活性化されると小脳が分化し、それが遮断されると視蓋が分化することを示した。
2. Ras-ERK 経路の負の調節因子である Sprouty2 は Fgf8 と重複して発現しており、Fgf8 の強制発現によりその発現が即座に誘導される。Sprouty2 あるいはそのドミナントネガティブ型の強制発現により、Ras-ERK シグナル量が厳密に調節される必要があることが明らかとなった。Ras-ERK シグナル量が多すぎても少なすぎても中脳後脳境界が乱れる。
3. short hairpin RNA の発現ベクターを in ovo エレクトロポレーションによりニワトリ胚に導入することによる siRNA 法を開発した。
4. 滑車神経の経路選択に Sema3F-neuropilin2 の反発システムが働いていることを示した。

2. 研究報告

1) 著書

1. 仲村春和 (分担執筆) : 脳神経科学 伊藤正男監修, 金澤一郎, 篠田義一, 広川信隆, 御子柴克彦, 宮下保司編 : 第3章「中枢神経系の領域特異化」三輪書店, 2003年

2) 総説

英文

1. Nakamura H, Sugiyama S. Polarity and laminar formation of the optic tectum in relation to retinal projection. *J. Neurobiol.* **31**(59) : 48-56, 2004.
2. Sato T, Joyner AL, Nakamura H. How does Fgf signaling from the isthmus organizer induce midbrain and cerebellum development? *Dev Growth Differ.* **46**(6) : 487-494, 2004.
3. Nakamura H, Katahira T, Watanabe Y, Funahashi J. Gain- and loss-of-function in chick embryos by electroporation. *Mech Develop.* **121** : 1137-1143, 2004.

和文

1. 片平立矢, 仲村春和. エレクトロポレーション法によるニワトリ胚へのベクター組み込み型 siRNA 導入法. *実験医学* **22** : 2189-2194, 2004.
2. 仲村春和. 峡部オーガナイザーによる小脳分化の制御. *実験医学* **23** : 127-132, 2005.

3) 原著

1. Watanabe Y, Toyoda R, Nakamura H. Navigation of Trochlear axons along the midbrain-hindbrain boundary to neuropilin-2. *Development* **131** : 681-692, 2004.
2. Kimura J, Katahira T, Araki I, Nakamura H. Possible role of Hes5 for the rostrocaudal polarity formation of the tectum. *Dev Growth Differ.* **46** : 219-227, 2004.
3. Sato T, Nakamura H. The Fgf8 signal causes cerebellar differentiation by activating Ras-ERK signaling pathway. *Development* **131** : 4275-4285, 2004.
4. Suzuki-Hirano A, Sato T, Nakamura H. Regulation of isthmus Fgf8 signal by Sprouty2. *Development* **132** : 257-265, 2005.
5. Ozaki H, Nakamura K, Funahashi J, Ikeda K, Yamada G, Tokano H, Okamura HO, Kitamura K, Muto S, Kotaki H, Sudo K, Horai R, Iwakura Y, Kawakami K. Six1 controls patterning of the mouse otic vesicle. *Development* **131** : 551-562, 2004.
6. Lee SK, Jurata LW, Funahashi J, Ruiz EC, Pfaff SL. Analysis of embryonic motoneuron gene regulation : derepression of general activators function in concert with enhancer factors. *Development* **131** : 3295-3306, 2004.

3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

1) シンポジウム, ワークショップ

1. Nakamura H. Organizing signal that defines the cerebellar and tectal differentiation. International Symposium "Dynamics of Neural Development" Organizer: Murakami F, Yamamoto N. 10-11 Aug. 2003, Osaka.
2. Nakamura H, Sato T. Isthmus Organizing Signal to Define the Cerebellar and Tectal Differentiation. Oxford Kobe Seminars Fibroblast "Growth Factors in Health and Disease" 12-15 Oct. 2003, Kobe.
3. Nakamura H. Isthmus organizing signal to define cerebellar differentiation. 21COE International Mini-symposium "Molecular Mechanisms of Neural Development" 12 March. 2004, Sendai.
4. Nakamura H. Isthmus organizer: from transplantation to gene manipulation in chick embryos "New Insights on Developmental Neurobiology" -Symposium in honour of Rasa Magda Alvarado-Marllart- 14-17 April. 2004, Cadiz, Spain.
5. Katahira T, Nakamura H. siRNA in chick embryos in ovo electroporation. Keystone symposia "siRNAs and miRNAs" April. 2004, Keystone, U.S.A.
6. Nakamura H. Gain and Loss of Function by in-ovo electroporation. "The Chicken Genome, New Tools and Concepts" 30 April-2 May. 2004, Kansas City, USA.
7. Nakamura H. Isthmus organizer for the tectum and the cerebellar differentiation. "Kobe Meeting on Vertebrate Brain Development" 20-23 July. 2004, Kobe.
8. Nakamura, H. Isthmic organizer for tectal and cerebellar development. "Symposium Pattern formation in the central nervous system" (Organizer: Nakamura, H. and O'Leary, D.D.M.), 16th International Congress of International Federation of Associations of Anatomists, 22-27 Aug. 2004, Kyoto.
9. Nakamura H. Isthmic organizing signal. "Symposium on Vertebrate Brain Pattern Formation (MEXT) and 32nd IDAC Symposium and Symposium of Brain Pattern Formation" 29 Oct. 2004, Sendai.
10. Nakamura H. A new strategy of gene silencing by siRNA which is encoded in the expression plasmid as shRNA. "2nd Annual Congress of International Drug Discovery and Technology" 1-4 Nov. 2004, Beijing, China.

2) 一般講演

1. Nakamura H, Suzuki A, Sato T: Regulation of the FGF8-RAS-ERK signaling pathway by sprouty2 and cerebellar development. 6th IBRO World Congress of Neuroscience, 10-15 July. Prague, Czech Republic.
2. Sato T, Nakamura H: The FGF8 signal causes cerebellar differentiation by activating the RAS-

ERK pathway. 6th IBRO World Congress of Neuroscience, 10-15 July. 2003, Prague, Czech Republic.

3. Nakamura H, Suzuki A, Sato T: Design of vertebrate brain: Molecular mechanisms of brain pattern formation. New Horizons in Molecular Sciences and Systems: An Integrated Approach, 16-18 Oct. 2003, Okinawa.

4. 国内学会での発表

1) シンポジウム, ワークショップ

1. 仲村春和: 視蓋分化における遺伝子発現のタイミング, 第 108 回日本解剖学会総会, 全国学術集会, シンポジウム「生体と時間: 遺伝子発現のタイミング」世話人: 岡村均, 仲村春和, 2003. 4. 1-3. 福岡
2. 仲村春和: 脳の領域形成のメカニズム, 第 21 回 内分泌・代謝学サマーセミナー, 2003. 7. 24-26. 箱根湯本
3. 仲村春和: 脳の領域形成のメカニズム, 「先端脳」A01 班ワークショップ, 2003. 8. 1. 東京
4. 仲村春和, 片平立矢: shRNA による遺伝子発現阻害: エレクトロポレーションによる発現ベクター導入法. 第 26 回日本分子生物学会年会 バイオテクノロジーセミナー, 2003. 12. 10-13. 神戸
5. 舟橋淳一, 川上潔: 感覚器形成プログラム解明へのアプローチ. 日本発生生物学会第 36 回大会ワークショップ 2003. 6. 11-13. 札幌
6. 宮崎浩充, 仲村春和, 舟橋淳一: ニワトリ胚内耳の形態形成を「生」で観察する. 日本発生生物学会第 36 回大会ワークショップ, 2003. 6. 11-13. 札幌

2) 一般演題

1. 小谷徳生, 舟橋淳一, 仲村春和: ニワトリ胚神経管腹側に発現する 2E1d 遺伝子と細胞死制御. 日本発生生物学会第 36 回大会, 2003. 6. 11-13. 札幌
2. 豊田礼子, 仲村春和, 渡邊裕二: ニワトリ脳神経系に発現する新規遺伝子の解析. 日本発生生物学会第 36 回大会, 2003. 6. 11-13. 札幌
3. 鈴木明日香, 佐藤達也, 仲村春和: Sprouty2 による Fgf8 シグナルの調節と中脳・後脳の分化. 日本発生生物学会第 36 回大会, 2003. 6. 11-13. 札幌
4. 片平立矢, 仲村春和: shRNA を用いた遺伝子発現制御. 日本発生生物学会第 36 回大会, 2003. 6. 11-13. 札幌
5. 小谷徳生, 仲村春和, 舟橋淳一: 神経管で発現する 2E1d と新たな SHH シグナル経路. 第 120 回加齢医学研究所研究会集談会, 2003. 6. 28. 加齢研
6. 尾崎秀徳, 中村和昭, 舟橋淳一, 山田 源, 岩倉祥一郎, 川上 潔: Six1 遺伝子は耳胞のパターン形成に不可欠である. 第 26 回日本分子生物学会年会, 2003. 12. 10-13. 神戸

7. 小谷徳生, 舟橋淳一, 仲村春和: ニワトリ胚の神経管腹側で発現する 2E1d 遺伝子の細胞死抑制機能. 第 26 回日本分子生物学会年会, 2003. 12. 10-13. 神戸
8. 渡邊裕二, 荒田智裕, 豊田礼子, 仲村春和: 中脳後脳境界部での滑車神経軸策誘導. 第 26 回日本分子生物学会年会, 2003. 12. 10-13. 神戸
9. 片平立矢, 仲村春和: siRNA による遺伝子発現阻害. 日仏生物学会第 160 回例会, 2003. 12. 13. 広島
10. 佐藤達也: 中脳・後脳境界領域 (峽部) オーガナイザーの形成および FGF シグナリン. 第 121 回加齢医学研究所研究会集談会にて, 第 11 回加齢医学研究所奨励賞受賞記念講演, 2004. 1. 30. 加齢研
11. 原田英斉, 佐藤達也, 平手良和, 岡本 仁, 仲村春和: ニワトリ胚中脳の領域形成と Canopy 遺伝子. 日本発生生物学会第 37 回大会, 2004. 6. 4-6. 名古屋
12. 小又尉広, 野島泰弘, 岡本 仁, 仲村春和, 舟橋淳一: ゼブラフィッシュ内耳に関する変異体のスクリーニング. 日本発生生物学会第 37 回大会, 2004. 6. 4-6. 名古屋
13. 宮崎浩充, 仲村春和, 舟橋淳一: ニワトリ胚における三半規管の形態形成の解析. 日本発生生物学会第 37 回大会, 2004. 6. 4-6. 名古屋
14. 玉城聡子, 仲村春和, 渡邊裕二: ニワトリ中脳視蓋の層形成における神経細胞移動の動態. 日本発生生物学会第 37 回大会, 2004. 6. 4-6. 名古屋
15. 豊田礼子, 仲村春和, 渡邊裕二: ニワトリ中枢神経系に発現する DCC ファミリー新規遺伝子の解析. 日本発生生物学会第 37 回大会, 2004. 6. 4-6. 名古屋
16. 小谷徳生, 舟橋淳一, 仲村春和: 2E1d による初期神経管での細胞死制御と Shh シグナル. 日本発生生物学会第 37 回大会, 2004. 6. 4-6. 名古屋
17. 鈴木明日香, 佐藤達也, 仲村春和: Sprouty2 による峽部 Fgf8 シグナルの調節. 第 122 回加齢医学研究所集談会, 2004. 6. 26. 加齢研
18. 小谷徳生: ニワトリ胚の神経管腹側で発現する 2E1d 遺伝子の細胞死制御機能. 第 4 回加齢研究生化学セミナー, 2004. 9. 17. 加齢研
19. 鈴木明日香: 発生における Ras-ERK シグナル経路の調節. 第 4 回加齢研究生化学セミナー, 2004. 9. 17. 加齢研
20. 鈴木-平野明日香, 佐藤達也, 仲村春和: Fgf8 シグナルの調節による峽部形成機構. 第 27 回日本分子生物学会年会, 2004. 12. 8-11. 神戸
21. 原田英斉, 佐藤達也, 平手良和, 岡本仁, 仲村春和: ニワトリ胚中脳の領域形成と Canopy 遺伝子. 第 27 回日本分子生物学会年会, 2004. 12. 8-11. 神戸

5. 学会主催など

1. 第 108 回日本解剖学会総会, 全国学術集会, シンポジウム「生体と時間: 遺伝子発現のタイミング」世話人: 岡村 均, 仲村春和. 2003. 4. 1-3. 福岡
2. 16th International Congress of International Federation of Associations of Anatomists, Symposium 'Pattern formation in the central nervous system', Organize: Nakamura, H. and O'Leary D.D.M., 22-

27, Aug. 2004, Kyoto

3. Symposium on Vertebrate Brain Pattern Formation (MEXT) 32nd IDAC Symposium and Symposium of Brain Pattern Formation. 29 Oct. 2004. IDAC, Sendai
4. Neuro2004 第 27 回日本神経科学会, 第 47 回日本神経化学会大会合同大会, シンポジウム「脊椎動物中枢神経系形成のダイナミズム」(Dynamism in vertebrate CNS development) 世話人: 仲村春和, 渡邊裕二. 2004. 9. 21-23. 大阪

機能画像医学研究分野

担当教授 福 田 寛

1. 研究分野紹介

当分野（旧放射線医学研究部門）では、形態情報が得られる磁気断層装置（MRI）や CT，機能情報が得られるポジトロン CT（PET）や SPECT などの生体画像装置を用いて、形態と機能の面から病態に迫ることを基本的なアプローチとしている。さらに、画像を形成する生物学的本質を基礎的に検討することも重要視している。この方針のもとにヒト脳の仕組みの解明および癌診断法の開発などの画像医学的研究を行っているが、具体的研究テーマは、1) ヒト脳の加齢に関する研究、2) アルツハイマー病など加齢に伴う脳疾患の早期画像診断法の開発、3) ヒト脳の高次機能マッピング、4) PET による癌診断研究などである。

研究テーマ

1) ヒト脳の加齢に関する研究

1980 年に X 線 CT を用いて脳萎縮を自動的・定量的に計測した論文を発表したことが、当教室におけるヒト脳加齢研究のスタートである。その後の画像装置の高性能化，方法論の発展にともなって研究は大きく進展している。平成 10 年から開始した日本人標準脳プロジェクトにより健康人 1,800 例の脳 MRI を収集し、被験者の背景データとともに大規模画像データベースが完成した。その解析から加齢に伴う脳萎縮は灰白質が主体であること，高血圧，飲酒などは脳萎縮を促進することなどが明らかとなった。現在，脳虚血性変化の自動検出システムの開発，年代・性別の平均的脳形態の決定，年齢相応の脳萎縮度を定義する研究などが進行中である。

2) 加齢に伴う脳疾患の早期画像診断法の開発

老年期うつ病，アルツハイマー病などの脳加齢疾患の脳血流画像（SPECT）を自動診断するシステムの開発を行っている。脳の解剖学的標準化の手法を用いて，すべての脳を標準的な形態に変形した後，正常あるいは脳疾患画像データベースに属する脳血流画像の平均値を画素ごとに求め，統計検定あるいはニューラルネットワークによる自動判別を行わせるシステムを開発中である。また，これらのシステムをネットワーク上で提供するシステムについても検討中である。さらに，アルツハイマー病における脳内 β アミロイドの PET によるイメージング法の開発研究に参加している。

3) ヒト脳の高次機能マッピング

PET, 機能的 MRI (fMRI) 法を用いて, 認知, 記憶, 言語, 情動などヒト高次脳機能の局在部位と統合機能を明らかにする研究を行っている。

4) PET による癌診断研究

PET による癌診断研究は当教室が世界のパイオニアであり先駆的な仕事が行なわれている (サイクロトロン RI センターで実施)。これらの成果の集大成として 1985 年, 仙台において PET による癌診断の国際シンポジウム (PET-85) が松澤大樹前教授の主催で開催された。さらに, 1994 年には第 2 回の PET による癌診断の国際シンポジウムが福田の主催で行われた。

また, 学会賞受賞, 国際会議への招請, 国際誌への多数の論文掲載など対外的にも評価されている。これらの成果を背景として福田らの努力により, 2002 年には PET による癌診断の保険診療採用へとつながった。同年には東北大学病院にも PET が導入され, 当教室が中心となって運用を行っている。現在, 癌診断用の新規標識化合物の開発が進行中である。

5) 東北大学病院における診療

当教室では臨床研究分野として東北大学病院において放射性薬剤を用いた核医学診断および PET 診断を担当している (加齢核医学科)。また, 外来においては脳の微小梗塞や虚血性変化, 萎縮など脳加齢の画像診断と, これらを加速する危険因子の診断, コントロールを行う脳加齢画像外来を展開している。

2. 研究報告

1) 著書

1. 福田 寛: 4(3)PET による脳機能の画像化。放射線と先端医療技術 ((社) 日本原子力産業会議 原子力システム研究懇話会編) pp. 188-196, (社) 日本原子力産業会議 原子力システム研究懇話会, 2003.
2. 伊藤 浩: 第 5 章 画像診断 C. 核医学. ダイナミック メディシン 2 (下条文武, 斎藤 康監修, 辻 省次, 浅香正博, 一山 智, 清水英治, 相澤義房, 小川敏英, 佐々木毅, 上田孝典, 山内豊明編) pp. 5・55-5・58, 西村書店, 2003.
3. 福田 寛: 生理学研究からの放射光顕微鏡への期待。放射光科学入門 (渡辺 誠, 佐藤 繁編) pp. 323-325, 東北大学出版会, 2004.
4. 福田 寛: 院内製造の FDG を用いる FDG-PET 保険診療に関するガイドライン。クリニカル PET の最前線 (伊藤正敏, 遠藤啓吾, 福田 寛他編) pp. 8-11, 先端医療技術研究所, 2004.
5. 吉岡孝志, 福田 寛: 食道癌。クリニカル PET の最前線 (伊藤正敏, 遠藤啓吾, 福田 寛他編) pp. 93-96, 先端医療技術研究所, 2004.
6. 福田 寛, 平塚純一: 癌の中性子捕捉療法。ハイテクがん診療の最前線—PET 診療から粒子治療

までー(ハイテクがん診療の最前線編集委員会・伊藤正敏, 織原彦之丞, 福田 寛他編) pp. 189-194, 先端機能画像医療研究センター, 2004.

7. Fukuda H, Furumoto S, Iwata R, Kubota K. New radiopharmaceuticals for cancer imaging and biological characterization using PET. In: PET and Molecular Imaging. International Congress Series; 1264. (eds. Tamaki H, Kuge Y) pp. 158-165, Elsevier Science B.V., Amsterdam, 2004.
8. Ito H, Kanno I, Fukuda H, Miura S. Changes in CBF and CBV during changes in neural activity or PaCO₂ measured by PET. In: Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI. International Congress Series; 1265. (eds. Iida H, Shah NJ, Hayashi T, Watabe H) pp. 211-217, Elsevier Science B. V., Amsterdam, 2004.
9. Shidahara M, Watabe H, Kim KM, Kawatsu S, Kato R, Kato T, Iida H, Ito K. Impact of image-based scatter correction for ¹²³IMP-SPECT and SPM analysis. In: Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI. International Congress Series; 1265. (eds. Iida H, Shah NJ, Hayashi T, Watabe H) pp. 84-88, Elsevier Science B.V., Amsterdam, 2004.

2) 英文論文

1. Ogasawara K, Ito H, Sasoh M, Okuguchi T, Kobayashi M, Yukawa H, Terasaki K, Ogawa A. Quantitative measurement of regional cerebrovascular reactivity to acetazolamide using ¹²³I-N-isopropyl-p-iodoamphetamine autoradiography with SPECT: Validation study using H₂¹⁵O with PET. *J Nucl Med* **44**: 520-525, 2003.
2. Ito H, Kanno I, Ibaraki M, Hatazawa J, Miura S. Changes in human cerebral blood flow and cerebral blood volume during hypercapnia and hypocapnia measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* **23**: 665-670, 2003.
3. Ito H, Kanno I, Takahashi K, Ibaraki M, Miura S. Regional distribution of human cerebral vascular mean transit time measured by positron emission tomography. *NeuroImage* **19**: 1163-1169, 2003.
4. Ito H, Kanno I, Hatazawa J, Miura S. Changes in human cerebral blood flow and myocardial blood flow during mental stress measured by dual positron emission tomography. *Ann Nucl Med* **17**: 381-386, 2003.
5. Inoue K, Nakagawa M, Goto R, Kinomura S, Sato T, Sato K, Fukuda H. Regional differences between ^{99m}Tc-ECD and ^{99m}Tc-HMPAO SPET in perfusion changes with age and gender in healthy adults. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **30**: 1489-1497, 2003.
6. Kim KM, Varrone A, Watabe H, Shidahara M, Fujita M, Innis RB, Iida H. Contribution of scatter and attenuation compensation to SPECT images of nonuniformly distributed brain activities. *J Nucl Med* **44**: 512-519, 2003.
7. Kudomi N, Eunjoo Choi, Yamamoto S, Watabe H, Kim KM, Shidahara M, Ogawa M, Teramoto N, Sakamoto E, Iida H. Development of a GSO detector assembly for a continuous blood sampling system. *IEEE T Nucl Sci* **50**: 70-73, 2003.

8. Yoshioka T, Yamaguchi K, Kubota K, Saginoya T, Yamazaki T, Ido T, Yamaura G, Takahashi H, Fukuda H, Kanamaru R. Evaluation of ^{18}F -FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med* **44**: 690-699, 2003.
9. Furumoto S, Takashima K, Kubota K, Ido T, Iwata R, Fukuda H. Tumor detection using ^{18}F -labeled matrix metalloproteinase-2 inhibitor. *Nucl Med Biol* **30**: 119-125, 2003.
10. Akitsuki Y, Sugiura M, Watanabe J, Yamashita K, Sassa Y, Awata S, Matsuoka H, Maeda Y, Matsue Y, Fukuda H, Kawashima R. Context-dependent cortical activation in response to financial reward and penalty: an event-related fMRI study. *NeuroImage* **19**: 1674-1685, 2003.
11. Okuda J, Fujii T, Ohtake H, Tsukiura T, Tanji K, Suzuki K, Kawashima R, Fukuda H, Itoh M and Yamadori A. Thinking of the future and past: the roles of the frontal pole and the medial temporal lobes. *NeuroImage* **19**: 1369-1380, 2003.
12. Sato K, Taki Y, Fukuda H, Kawashima R. Neuroanatomical database of normal Japanese brains. *Neural Networks* **16**: 1301-1310, 2003.
13. Fukuda H, Hiratsuka J, Kobayashi T, Sakurai Y, Yoshino K, Karashima H, Turu K, Araki K, Mishima Y and Ichihashi M. Boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant melanoma with special reference to absorbed doses to the normal skin and tumor. *Australasian Phys & Engineer Sci in Med* **26**: 78-84, 2003.
14. Iwata R, Furumoto S, Pascali C, Bogni A and Ishiwata K. Radiosynthesis O- ^{11}C methy-L-tyrosine and O- ^{18}F Fluoromethy-L-tyrosine as potential PET tracers for imaging acid transport. *J Labelled Compd and Radiopharm* **46**: 555-566, 2003.
15. Matsumura M, Sadato N, Kochiyama T, Nakamura S, Naito E, Mutsunami K, Kawashima R, Fukuda H, Yonekura Y. Role of the cerebellum in implicit motor skill learning: a PET study. *Brain Res Bull* **63**: 471-483, 2004.
16. Kubota K, Yokoyama J, Yamaguchi K, Ono S, Qureshy A, Itoh M, Fukuda H. FDG-PET delayed imaging for the detection of head and neck cancer recurrence after radio-chemotherapy: comparison with MRI/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **31**: 590-595, 2004.
17. Yamaura G, Yoshioka T, Kubota K, Yamaguchi K, Iwata R, Abe T, Kitagawa Y, Kanamaru R, Fukuda H, Ishioka C. FDG PET and Gallium scintigraphy for diagnosis of an advanced jejunal adenocarcinoma with distant metastases. *Clin Nucl Med* **29**: 825-827, 2004.
18. Ibaraki M, Shimosegawa E, Miura S, Takahashi K, Ito H, Kanno I, Hatazawa J. PET measurements of CBF, OEF, and CMRO₂ without arterial sampling in hyperacute ischemic stroke: method and error analysis. *Ann Nucl Med* **18**: 35-44, 2004.
19. Ito H, Kanno I, Kato C, Sasaki T, Ishii K, Ouchi Y, Iida A, Okazawa H, Hayashida K, Tsuyuguchi N, Ishii K, Kuwabara Y, Senda M. Database of normal human cerebral blood flow, cerebral blood volume, cerebral oxygen extraction fraction and cerebral metabolic rate of oxygen measured by positron emission tomography with ^{15}O -labelled carbon dioxide or water, carbon monoxide and oxygen: a multicentre study in Japan. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **31**: 635-643, 2004.
20. Ito H, Inoue K, Goto R, Kinomura, S, Sato T, Kaneta T, Sato K, Fukuda H. Error analysis of

- measured cerebral vascular response to acetazolamide stress by I-123-IMP autoradiographic method with single photon emission computed tomography: errors due to distribution volume of I-123-IMP. *Ann Nucl Med* **18**: 221-226, 2004.
21. Kaneta T, Hakamatsuka T, Ito H, Maruoka S, Fukuda H, Takahashi S, Yamada S. Usefulness of asialoglycoprotein receptor imaging for the evaluation of liver metastasis of neuroblastoma. *Ann Nucl Med* **18**: 355-358, 2004.
 22. Kaneta T, Kurihara H, Hakamatsuka T, Ito H, Maruoka S, Fukuda H, Takahashi S, Yamada S. Scatter and cross-talk correction for one-day acquisition of ^{123}I -BMIPP and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin myocardial SPECT. *Ann Nucl Med* **18**: 647-652, 2004.
 23. Kawashima R, Taira M, Okita K, Inoue K, Tajima N, Yoshida H, Sasaki T, Sugiura M, Watanabe J, Fukuda H. A functional MRI study of simple arithmetic—a comparison between children and adults. *Cog Brain Res* **18**: 227-233, 2004.
 24. Taki Y, Goto R, Evans A, Zijdenbos A, Neelin P, Lerch J, Sato K, Ono S, Kinomura S, Nakagawa M, Sugiura M, Watanabe J, Kawashima R, Fukuda H. Voxel-based morphometry of human brain with age and cerebrovascular risk factors. *Neurobiol Aging* **25**: 455-463, 2004.
 25. Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo T, Ohkubo H, Matsushima E, Inoue K, Taira M, Kojima T. Functional MRI mapping of brain activation during visually guided saccades and antisaccades: cortical and subcortical networks. *Psychiat Res* **131**: 147-155, 2004.
 26. Naganuma T, Nose I, Inoue K, Takemoto A, Katsuyama N, Taira M. Information processing of geometrical features of a surface based on binocular disparity cues: an fMRI study. *Neurosci Res* (in press)
 27. Shidahara M, Watabe H, Kim KM, Kato T, Kawatsu S, Yoshimura K, Kato R, Iida H, Ito K. Development of a practical image-based scatter correction method for brain SPECT: comparison with the TEW method. *Eur J Nucl Med* (in press)

3) 和文論文

1. 福田 寛. PET による脳機能計測—分子イメージング. 計測と制御 **42**(5): 391-395, 2003.
2. 高山俊太, 及川 林, 木村弘樹, 末吉 茜, 中村大介, 丸岡 伸, 阿部養悦, 小田桐逸人, 桑子愛美, 佐藤多智雄. ステレオシンチグラフィの基礎的検討と臨床応用. 米のく核医学の会 **11**(1): 61-67, 2003.
3. 阿部養悦, 小田桐逸人, 桑子愛美, 佐々木正寿, 佐藤多智雄, 福田 寛. 宮城県下におけるオムツ管理—当院の現状を中心に—. 核医学技術 **23**(2): 86-88, 2003.
4. 福田 寛. 放射線皮膚障害に関する考察. 核医学 **40**(2): 213-220, 2003.
5. 福田 寛. Clinical PET 光と影. DIGITAL MEDICINE **4**(4): 12-13, 2003.
6. 長岡宏明, 佐藤多智雄, 斎藤 誠, 成田 篤, 永峰正幸, 土田 勇, 阿部養悦, 小野宗一, 八木 準, 大滝広雄. 東北 7 県における心筋 SPECT ファントムスタディー—東北地方会合同企画シンポジウム—. 核医学技術 **23**(3): 207-219, 2003.

7. 千田道雄, 伊藤 浩, 陳 国躍, 坂本 攝, 菅野 巖. PET と酸素 15 標識ガスで測定した脳血流と酸素代謝画像の正常データベースの作成. *インナービジョン* **19**: 33, 2004.
8. 伊藤 浩. 神経機能抑制時の脳循環代謝—Crossed cerebellar diaschisis における測定—. *東北医学雑誌* **116**: 68-70, 2004.
9. 細貝良行, 阿部養悦, 桑子愛美, 小田桐逸人, 佐々木正寿, 佐藤多智雄, 福田 寛, 大石幹雄, 小原春男. 近似法による Static 画像での短時間測定の基礎的検討. *日本放射線技術学会東北部会雑誌* **13**: 152-153, 2004.
10. 小田桐逸人, 阿部養悦, 細貝良行, 桑子愛美, 高山俊太, 佐々木正寿, 佐藤多智雄, 福田 寛. CT 搭載型 SPECT 装置の基礎的検討. *日本放射線技術学会東北部会雑誌* **13**: 167-169, 2004.
11. 福田 寛, 内田信也, 木之村重男, 川島隆太. 味覚の神経機能イメージング. *神経研究の進歩* **48** (2): 285-293, 2004.
12. 福田 寛. 個別で最適な治療を可能にする有力な手段. *Medical ASAHI* **4**: 18-19, 2004.
13. 佐藤多智雄, 及川喜弘, 四月朔日聖一, 山内博彦, 三村功一, 佐藤友彦, 中西 啓, 石田 均. PET 検査の基礎知識—第 10 回東北地方会学術大会シンポジウム—. *核医学技術* **24**: 119-138, 2004.
14. 福田 寛. FDG-PET 検査に対する日本核医学会の取り組み—PET がん検診に対する見解. *臨床放射線* **49**(7): 881-886, 2004.
15. 福田 寛. 書評「FDG-PET マニュアル—検査と読影のコツ」. *インナービジョン* **19**: 103, 2004.
16. 福田 寛. 分子イメージングによるがんの基礎研究. *文部科学時報* **1541**(8): 44-45, 2004.
17. 佐藤多智雄, 吉岡清郎, 窪田和雄, 川島隆太, 赤井澤隆, 後藤了以, 中川 学, 小野修一, 福田 寛, 井川 伸, 浅田洋司, 峯岸正好, 大橋芳之, 久間木悟, 笹原洋二, 土屋 滋. ^{123}I -MIBG を用いた乳児神経芽細胞腫のシンチグラフィについて. *みちのく核医学の会* **12**(1): 3-10, 2004.
18. 鈴木亜季, 大橋紗弥佳, 嶋田直美, 鈴木理恵, 田村有子, 丸岡 伸, 高山俊太, 塚原智子, 小田桐逸人, 細貝良行, 阿部養悦, 佐藤多智雄. X 線 CT 搭載型 SPECT 装置における散乱補正および吸収補正の検討. *みちのく核医学の会* **12**(1): 53-59, 2004.
19. 福田 寛. アイソトープの医学利用—PET がん診断法開発の歴史, 現状, 未来. 主任者ニュース (放射線取扱主任者部会). **9**(10): 6-9, 2004.

4) 博士論文

1. 岡田 賢. 閉塞性脳血管障害における脳循環代謝の検討. 2004, 9, 22.

3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

1) 特別講演

1. Fukuda H: Phase I/II clinical trial for boron neutron capture therapy for malignant melanoma. 49th Argentine Congress of Radiology, Diagnostic Imaging and Radiotherapy. Buenos Aires,

Argentina, September, 2003.

2) シンポジウム, ワークショップ

1. Fukuda H, Yamaguchi K, Suzuki M, Furumoto S, Iwata R, Kubota K, Itoh M : Future perspective : New radiopharmaceuticals for cancer imaging and biological characterization using positron emission tomography. International Symposium for PET and Molecular Imaging. Sapporo, Japan, November, 2003.
2. Ito H, Kanno I, Fukuda H, Miura S : Changes in CBF and CBV during changes in neural activity or PaCO₂ measured by PET. International Workshop on Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI, Osaka, Japan, January, 2004.

3) 一般演題

1~3: The 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, New York, USA, June, 2003.

1. Kinomura S, Goto R, Inoue K, Taki Y, Sato K, Kawashima R and Fukuda H : Subcortical ischemic change of the brain correlates with cortical gray matter volume reduction: A morphometric MRI study.
2. Taki Y, Kinomura S, Goto R, Evans A, Sato K, Kawashima R, Fukuda H : Voxel based morphometry of age related structural change of gray matter for each decade in normal male subjects.
3. Goto R, Kinomura S, Sato K, Inoue K, Sato T, Kawashima R, Fukuda H : Normal aging in Brain SPECT with morphological modification.

4~7: The 6th International Conference on Quantification of Brain Function (BrainPET '03) & The 21st International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function (Brain '03), Calgary, Canada, June, 2003.

4. Ito H, Kanno I, Ibaraki M, Hatazawa J, Miura S : Changes in cerebral blood flow and cerebral blood volume during hypercapnia and hypocapnia in humans measured by positron emission tomography.
5. Ito H, Senda M : Normal database of human cerebral blood flow, cerebral blood volume, cerebral oxygen extraction fraction, and cerebral metabolic rate of oxygen measured by positron emission tomography with ¹⁵O labeled carbon dioxide or water, carbon monoxide, and oxygen: A multicenter study in Japan.
6. Ito H, Kanno I, Takahashi K, Ibaraki M, Miura S : Regional distribution of cerebral vascular mean transit time in humans measured by positron emission tomography.
7. Inoue K, Nakagawa M, Goto R, Sato T, Sato K, Fukuda H : Regional differences between ^{99m}Tc-ECD and ^{99m}Tc-HMPAO brain perfusion SPET in age-related rCBF changes in healthy adults.
8. Shidahara M, Watabe H, Kim KM, Kawatsu S, Kato R, Kato T, Iida H, Ito K : Impact of image-

- based scatter correction for IMP-SPECT and SPM analysis. The 50th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, New Orleans, USA, June, 2003.
9. Uchida S, Tokosumi A and Fukuda H: A knowledge-based symbolic computational model of mental calculation. The 4th International Conference on Cognitive Science, Sydney, Australia, July, 2003.
 10. Inoue K, Nakagawa M, Goto R, Sato T, Sato K, Fukuda H: Age and gender effects on brain perfusion SPET with MR-based partial volume correction. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2003, Amsterdam, Netherlands, August, 2003.
 11. Shidahara M, Watabe H, Kim KM, Kawatsu S, Kato R, Kato T, Iida H, Ito K: Development of image-based scatter correction method for brain perfusion study: Comparison with TEW method. IEEE Medical Imaging Conference, Portland, USA, October, 2003.
 12. Inoue K, Nakagawa M, Goto R, Kinomura S, Sato K, Sato T, Fukuda H: Regional differences between ^{99m}Tc-ECD and ^{99m}Tc-HMPAO SPET in perfusion changes with age and gender in healthy adults. International Symposium on Advanced Technologies in Functional Biomedical Imaging, Miyagi, Japan, November, 2003.
 13. Taki Y, Goto R, Evans A, Zijdenbos A, Neelin P, Lerch J, Sato K, Kinomura S, Kawashima R, Fukuda H: Voxel-based morphometry of human brain with age and cerebrovascular risk factors. International Symposium on Advanced Technologies in Functional Biomedical Imaging, Miyagi, Japan, November, 2003.
 14. Itoh S, Yamaguchi S, Takatsu M, Kikuchi M, Kinomura S, Fukuda H, Hozawa A, Tsuji I, Watanabe M: Correlations between oral condition and cortical gray matter volume in elderly people. The 7th Asia Oceania Regional Congress of Gerontology, Tokyo, Japan, November, 2003.
 15. Shidahara M, Watabe H, Kim KM, Kawatsu S, Kato S, Kato T, Iida H, Ito K: Impact of image-based scatter correction for ¹²³IMP-SPECT and SPM analysis. International Workshop on Quantification in biomedical imaging with PET and MRI, Osaka, Japan, January, 2004.
- 16~20: The 10th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Budapest, Hungary, June, 2004.
16. Kinomura S, Lerch J, Zijdenbos A, Sato K, Taki Y, Goto R, Inoue K, Uchida S, Tsuji I, Kawashima R, Evans A, Fukuda H: Automatic detection of subcortical ischemic lesion from 3-D MRI data in the aged brain.
 17. Taki Y, Kinomura S, Ito H, Goto R, Inoue K, Sato K, Okada K, Uchida S, Tsuji I, Kawashima R, Fukuda H: Normal elderly people have significant correlation between cognitive function and local gray matter volume: A voxel-based morphometric analysis.
 18. Sato K, Kinomura S, Goto R, Taki Y, Uchida S, Inoue K, Ito H, Kawashima R, Fukuda H: Standard brain for each age group generated by aging simulation technique.
 19. Goto R, Kinomura S, Sato K, Taki Y, Inoue K, Ito H, Kawashima R, Fukuda H: Aging in morphometry-significance vs. inclination of gray matter change.
 20. Uchida S, Iwata K, Watanabe J, Sassa Y, Miura N, Fukuda H, Kawashima R: Brain activation

with the change of cognitive load during paced visual serial addition task.

21. Ito H, Kanno I, Fukuda H, Miura S: Changes in cerebral hemodynamics and oxygen metabolism during neural activation and deactivation in humans measured by positron emission tomography. The Society of Nuclear Medicine 51st Annual Meeting, Philadelphia, USA, June, 2004.
22. Ito H, Ibaraki M, Kanno I, Fukuda H, Miura S: Changes in the arterial fraction of cerebral blood volume during hypercapnia and hypocapnia in humans measured by positron emission tomography. The Society of Nuclear Medicine 51st Annual Meeting, Philadelphia, USA, June, 2004.
23. Shidahara M, Watabe H, Kim KM, Kawatsu S, Kato R, Kato T, Iida H, Ito K, Fukuda H: Impact of image-based scatter correction for ¹²³IMP-SPECT and SPM analysis. Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine, Helsinki, Finland, September, 2004.
24. Inoue K, Ito H, Goto R, Kinomura S, Taki Y, Fukuda H: Measurement of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT with and without partial volume correction. The 8th Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology, Beijing, China, October, 2004.
25. Takahashi K, Nakamura H, Furumoto S, Yamamoto K, Matsumura A, Fukuda H, Yamamoto Y: Synthesis and in vivo evaluation of BPA-Gd-DTPA complex as an MRI contrast agent and as a carrier for neutron capture therapy. The 11th World Congress on Neutron Capture Therapy, Boston, USA, October, 2004.

4. 国内学会での発表

1) 特別講演

1. 福田 寛: ヒト脳機能の画像化と脳疾患画像診断. 日本医師会生涯教育講演会, 八戸, 2003, 1.
2. 福田 寛: 臨床 PET の有用性. 第一回大阪臨床 PET 研究会, 大阪, 2003, 8.
3. 福田 寛: PET による癌診断. 第 5 回医療工学研究会, 仙台, 2003, 9.
4. 福田 寛: 放射線皮膚障害について, 千葉県がんセンター放射線安全会議・放射線教育訓練講演会, 千葉, 2003, 10.
5. 伊藤 浩, 下瀬川恵久: 脳卒中—治療方針に役立つ画像診断: 3. 組織可逆性の評価における画像診断の役割. 1) SPECT, PET. 第 39 回日本医学放射線学会秋季臨床大会, 神戸, 2003, 10.
6. 福田 寛: PET による癌診断—その基礎と臨床的有用性. 病医院経営研究会, 郡山, 2004, 2.
7. 福田 寛: PET による癌診断. 宮城県立がんセンターセミナー, 名取, 2004, 3.
8. 福田 寛: FDG 集積の生化学的・生理学的基礎. 第 4 回日本核医学会春季合同セミナー, 大阪, 2004, 4.
9. 福田 寛: PET 癌診断の基礎—開発から保険診療採用まで. 第 14 回青葉画像研究会, 仙台, 2004, 5.
10. 福田 寛: PET って何だろう?—最先端のがん画像診断法の正しい理解のために. 第 23 回県民公開講演会, 仙台, 2004, 5.
11. 福田 寛: PET による癌診断—その基礎と臨床. 福島県南地区学術講演会, 白河, 2004, 7.

12. 福田 寛：PET による癌診断の現状と将来の展望。複十字病院登録医会第二回定期総会特別講演，東京，2004，9.
13. 福田 寛：PET による癌診断—その基礎と臨床的有用性。第 118 回日本耳鼻科学会宮城県地方部会学術講演会，仙台，2004，9.
14. 福田 寛：最先端医療 PET 検査について。すこやか健康セミナー（ガン最先端医療と代替医療），青森，2004，9.
15. 福田 寛：PET って何だろう？—最先端のがん画像診断法の正しい理解のために。市民公開講座，八戸，2004，10.
16. 福田 寛：画像で見る脳の老化—形と機能。スミセイさわやか介護セミナー，仙台，2004，11.

2) シンポジウム，ワークショップ，パネルディスカッションなど

1. 福田 寛：PET の将来と分子イメージング—脳。第 40 回日本医学放射線学会秋季臨床大会シンポジウム，東京，2004，10.

3) 一般演題

1. 伊藤 浩，福田 寛，千田道雄：多施設共同研究による O-15 標識ガス PET 測定 of 正常値。第 53 回日本核医学会北日本地方会，山形，2003，6.
2. 内田信也，往住彰文，福田 寛：複雑な足し算における解決方略。日本認知心理学会第 1 回大会，東京，2003，6.
3. 細貝良行，阿部養悦，桑子愛美，小田桐逸人，佐々木正寿，佐藤多智雄，福田 寛，大石幹雄，小原春男：近似法による Static 画像での短時間測定の基礎的検討。日本放射線技術学会東北部会第 41 回学術大会，青森，2003，6.
4. 小田桐逸人，桑子愛美，細貝良行，阿部養悦，佐々木正寿，佐藤多智雄：CT 搭載型 SPECT 装置の基礎的検討。日本放射線技術学会東北部会第 41 回学術大会，青森，2003，6.
5. Taki Y, Kinomura S, Goto R, Evans A, Sato K, Kawashima R, Fukuda H: Voxel-based morphometry of human brain with age.—MRI を用いたヒトの脳灰白質，白質の体積及び形態変化と，年齢との相関。第 26 回日本神経科学大会，名古屋，2003，7.
6. 伊藤 浩，茨木正信，菅野 巖：PaCO₂ 変化時の CBF と CBV の変化—PET による測定—。第 43 回日本核医学会総会，東京，2003，10.
7. 井上健太郎，中川 学，後藤了以，木之村重男，佐藤多智雄，佐藤和則，福田 寛：^{99m}Tc-ECD 脳血流 SPECT と ^{99m}Tc-HMPAO 脳血流 SPECT とでの加齢変化検出の差異について。第 43 回日本核医学会総会，東京，2003，10.
8. 後藤了以，井上健太郎，木之村重男，佐藤多智雄，伊藤 浩，福田 寛：健常被験者の IMP SPECT における性差の影響の検討。第 43 回日本核医学会総会，東京，2003，10.
9. 志田原美保，渡部浩司，キムキョンミン，加藤隆司，河津省司，飯田秀博，伊藤健吾：脳 SPECT 検査における画像ベース散乱線補正法の開発。第 43 回日本核医学会総会，東京，2003，10.

10. 志田原美保, 加藤隆司, 河津省司, 伊藤健吾: 脳 SPECT 検査における画像間格差補正法の比較検討. 第 43 回日本核医学会総会, 東京, 2003, 10.
11. 志田原美保, 渡部浩司, キムキョンミン, 加藤隆司, 河津省司, 飯田秀博, 伊藤健吾: IMP-SPECT 検査と SPM 解析における画像ベース散乱線補正法の有用性の検討. 第 43 回日本核医学会総会, 東京, 2003, 10.
12. 伊藤進太郎, 山口哲史, 高津匡樹, 菊池雅彦, 渡辺 誠, 木之村重男, 後藤了以, 井上健太郎, 瀧 靖之, 佐藤和則, 福田 寛, 辻 一郎: 健常高齢者における歯数と脳灰白質容積の関連 - A morphometric study. 第 109 回日本医学放射線学会北日本地方会, 仙台, 2003, 11.
13. 伊藤 浩, 井上健太郎, 後藤了以, 佐藤多智雄, 木之村重男, 瀧 靖之, 岡田 賢, 佐藤和則, 福田 寛, 金田朋洋: IMP-ARG 法による acetazolamide 脳血管反応性測定における誤差解析. 第 54 回日本核医学会北日本地方会, 仙台, 2003, 11.
14. 後藤了以, 佐藤和則, 木之村重男, 井上健太郎, 佐藤多智雄, 伊藤 浩, 川島隆太, 福田 寛: 標準化脳 SPECT 像の加齢変化 - VBM との対比. 第 54 回日本核医学会北日本地方会, 仙台, 2003, 11.
15. 木之村重男, 福田 寛, 辻 一郎: 外れ値検出による脳 MRI 虚血性変化の自動評価の試み. 第 14 回日本老年医学会東北地方会, 仙台, 2004, 1.
16. 岡田 賢, 伊藤 浩, 福田 寛: 閉塞性脳血管障害における脳循環動態および酸素代謝の検討 - PET (Positron Emission Tomography) による測定 -. 第 55 回日本核医学会北日本地方会, 旭川, 2004, 6.
17. 塚原智子, 阿部養悦, 細貝良行, 小田桐逸人, 小野勝範, 佐藤多智雄: トランスミッション法における被曝線量の検討. 第 16 回核医学技術講演会, 盛岡, 2004, 8.
18. 内田信也, 岩田一樹, 渡辺丈夫, 佐々祐子, 三浦直樹, 木之村重男, 佐藤和則, 福田 寛, 川島隆太: 作業記憶課題における刺激提示速度変化に伴う脳活動量の検討. 第 27 回日本神経科学大会, 大阪, 2004, 9.
19. 木之村重男, 瀧 靖之, 山田健嗣, 辻 一郎, 福田 寛: ボランティア被験者 MR 画像 800 例における Fazekas スコアの年齢分布について. 第 15 回日本老年医学会東北地方会, 盛岡, 2004, 9.
20. 小野勝範, 塚原智子, 小田桐逸人, 細貝良行, 阿部養悦, 佐々木正寿, 金田朋洋, 佐藤多智雄, 福田 寛: PET 専用装置と coincidence 機能搭載型 CT-SPECT 装置の基礎的検討. 日本放射線技術学会東北部会第 42 回学術大会, 花巻, 2004, 9.
21. 内田信也, 川島隆太, 寶澤 篤, 大森 芳, 辻 一郎: 在宅健常高齢者に対する認知トレーニング介入効果の検討. 第 63 回日本公衆衛生学会総会, 松江, 2004, 10.
22. 瀧 靖之, 木之村重男, 後藤了以, 井上健太郎, 伊藤 浩, 岡田 賢, 川島隆太, 福田 寛: 年齢相応の脳とは?. 第 40 回日本医学放射線学会秋季大会, 東京, 2004, 10.
23. 伊藤 浩, 井上健太郎, 後藤了以, 佐藤多智雄, 木之村重男, 岡田 賢, 瀧 靖之, 佐藤和則, 福田 寛: IMP-ARG 法による acetazolamide 負荷脳血管反応性測定における誤差解析. 第 44 回日本核医学会総会, 京都, 2004, 11.
24. 伊藤 浩, 福田 寛, 茨木正信, 菅野 巖: PaCO₂ 変化時の CBV 変化における動脈・静脈成分血液量の変化量の測定. 第 44 回日本核医学会総会, 京都, 2004, 11.

25. 後藤了以, 佐藤和則, 木之村重男, 井上健太郎, 佐藤多智雄, 岡田 賢, 伊藤 浩, 福田 寛: SPECT 脳血流画像の加齢変化: 有意性と変化程度の検討. 第 44 回日本核医学会総会, 京都, 2004, 11.
26. 井上健太郎, 伊藤 浩, 後藤了以, 木之村重男, 福田 寛: 健常高齢者 ^{123}I -IMP 脳血流 SPECT 画像での性, 年齢と部分容積効果の影響の検討. 第 44 回日本核医学会総会, 京都, 2004, 11.
27. 志田原美保, 伊藤 浩, 福田 寛: IMP-SPECT 検査を用いたアルツハイマー病診断に散乱線補正が及ぼす影響に関する検討. 第 44 回日本核医学会総会, 京都, 2004, 11.
28. 岡田 賢, 伊藤 浩, 茨木正信, 石亀慶一, 梅津篤司, 岡根久美子, 下瀬川恵久, 三浦修一, 福田 寛: 閉塞性血管障害における脳循環動態および酸素代謝の検討—PET による測定. 第 44 回日本核医学会総会, 京都, 2004, 11.
29. 伊藤 浩, 井上健太郎, 後藤了以, 岡田 賢, 木之村重男, 瀧 靖之, 佐藤和則, 佐藤多智雄, 福田 寛: 脳血流正常データベースの作成—脳形態画像との比較—. 第 56 回日本核医学会北日本地方会, 仙台, 2004, 11.
30. 井上健太郎, 伊藤 浩, 後藤了以, 木之村重男, 福田 寛: 健常高齢者における ^{123}I -IMP 脳血流 SPECT 画像と脳灰白質 MRI 画像との対比. 第 56 回日本核医学会北日本地方会, 仙台, 2004, 11.
31. 立花泰彦, 蓬田幸人, 木之村重男, 伊藤 浩, 後藤了以, 井上健太郎, 瀧 靖之, 岡田 賢, 内田信也, 佐藤和則, 福田 寛: 動脈硬化因子としての高感度 CRP と局所脳萎縮. 第 111 回日本医学放射線学会北日本地方会, 仙台, 2004, 11.
32. 蓬田幸人, 立花泰彦, 木之村重男, 伊藤 浩, 後藤了以, 井上健太郎, 瀧 靖之, 岡田 賢, 内田信也, 佐藤和則, 福田 寛: 健常高齢者における Ankle Brachial Index (ABI) と局所脳灰白質容積の関連. 第 111 回日本医学放射線学会北日本地方会, 仙台, 2004, 11.

5. その他

1) 特許出願

1. 志田原美保, 伊藤健吾, 加藤隆司, 河津省司: SPECT 画像補正法, システム, およびプログラム. 2003 年 6 月 13 日出願. 出願番号: 特願 2003-169809, 特開 2005-003613. 2005 年 1 月 6 日公開

2) 受賞

1. 伊藤 浩: Hemodynamic changes during neural deactivation in human brain: A positron emission tomography study of crossed cerebellar diaschisis. (16 巻 4 号掲載) 第 8 回日本核医学会機関誌 Annals of Nuclear Medicine 最優秀論文賞. 2003, 10.
2. Sato K, Taki Y, Fukuda H, Kawashima R: Neuroanatomical database of normal Japanese brains. (Neural Networks 16: 1301-1310, 2003) 日本神経回路学会論文賞. 2004, 9.
3. 瀧 靖之, 木之村重男, 後藤了以, 井上健太郎, 伊藤 浩, 岡田 賢, 川島隆太, 福田 寛: 年

齡相応の脳とは？. 第40回日本医学放射線学会秋季臨床大会優秀展示賞, 2004, 11.

4. 伊藤 浩. Effect of Aging on Cerebral Vascular Response to PaCO_2 Changes in Humans as Measured by Positron Emission Tomography. (Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 22: 997-1003, 2002) 第1回日本核医学会研究奨励賞最優秀賞, 2004, 11.

神経機能情報研究分野

担当教授 小 椋 利 彦

1. 研究分野紹介

当研究分野は平成 6 年に設置され、平成 6 年 3 月に安井明教授が就任して始まった。平成 10 年には松崎文雄教授が就任し、神経幹細胞の非対称分裂に関する研究がなされた。平成 14 年、松崎教授が理化学研究所発生再生科学総合研究センターに転任し、その後、平成 15 年小椋利彦が着任して現在に至っている。当研究室では転写因子の機能解析を分子生物学的に行い、その知見を発生生物学の分野に応用して成果を上げている。肢芽、心臓、中枢神経系をモデルとして、その発生の根本的な原理を解明することを目的とし、再生医療の基盤となる研究を推進している。

現在の主な研究

当研究室の具体的なテーマとしては以下のようなものがある。

1) Tbx 遺伝子群の機能解析

Tbx 遺伝子は T-box を DNA 結合ドメインとしてもつ転写因子をコードしている。これに属する遺伝子は 20 を超え、大きなファミリーを形成している。この中でも、Tbx5 は肢芽、心臓、網膜の発生に深く関与している。このような転写因子の機能を、発生学、分子生物学的に解析して、組織形成、臓器形成の基本メカニズムを解明しようとしている。

2) Irx 遺伝子群の機能解析

Irx 遺伝子群は、Irx1 から Irx6 までの 6 つの遺伝子で構成されており、Iroquois 型のホメオドメインを DNA 結合領域としてもつ転写因子をコードしている。これまでの研究から、Irx2 は小脳発生の根幹となる遺伝子であることが証明された。また、Irx2 は FGF8 のシグナルと直接関連していることも解明できた。現在は、6 つの Irx 遺伝子の中枢神経系の発生における機能を、各種のシグナル伝達経路との関連を視野に入れながら進めている。

3) 細胞の分化制御に関する研究

当研究室では、その他多くの新規遺伝子の機能解析を行っている。なかでも、最近単離されたものは、神経幹細胞、ES 細胞などの未分化細胞の分化メカニズム、未分化性の維持に直接関連している。このような遺伝子の機能を詳細に解析し、ES 細胞から多様な細胞を分化誘導したり、未分化状態を維持する方法を確立しようとしている。これは今後発展が期待される再生医療の基盤となる技術開発にも直結する

ものである。

2. 研究報告

1) 総説

和文

1. 化学と生物 転写因子と形態形成—細胞外シグナルの核内への伝達と器官形成の制御—木田泰之, 小椋利彦 第 42 巻, 第 12 号, 807-813, (2004)
2. 加齢医学研究所雑誌 Tbx 遺伝子 進化と発生の driving force 小椋利彦 第 5 巻, 第 1 号, 1-6, (2004)
3. 医学の歩み Topics 小脳形成を制馭する Irx2 遺伝子 第 210 巻, 第 11 号, 929 (2004) 小椋利彦
4. Bio Clinica Tbx 遺伝子がコントロールする器官形成, 形態形成 第 19 巻, 第 8 号, 89-94 (2004) 小椋利彦
5. 整形・災害外科 分子レベルからみた整形外科疾患 Tbx 遺伝子と肢芽形成誘導 第 46 巻, 第 1 号, 2-3 (2003) 小椋利彦

3) 原著論文

英文

1. Yasuyuki Kida, Tomoki Shiraishi and Toshihiko Ogura, Identification of chick and mouse *Daaml* and *Daam2* genes and their expression patterns in the central nervous system. *Developmental Brain Research* **153**, 143-150 (2004)
2. Yasuyuki Kida, Tomoki Shiraishi, Takayuki Suzuki, Toshihiko Ogura, Chick Dach1 interacts with Smad1 and mSin3A to control AER formation and limb development along the proximal-distal axis. *Development* **131**, 4179-4187 (2004)
3. Mika Kamimura, Ken Matsumoto, Kazuko Koshiba-Takeuchi and Toshihiko Ogura, Vertebrate *Crossveinless 2* is secreted and acts as a modulator of the BMP signaling cascade. *Developmental Dynamics* **230**, 434-445 (2004)
4. Takayuki Suzuki, Jun Takeuchi, Kazuko Koshiba-Takeuchi, and Toshihiko Ogura, Tbx genes specify posterior digit identity through Shh and BMP signaling. *Developmental Cell* **6**, 43-53 (2004)
5. Ken Matsumoto, Shigeki Nishihara, Mika Kamimura, Takao Otoguro, Masayuki Uehara, Yukiko Maeda, Keiko Ogura, Andrew Lumsden, and Toshihiko Ogura, The Iroquois prepattern gene *Irx2* induces the complete transformation of tectum to cerebellum. *Nature Neuroscience* **7**: 605-612, 2004.
6. Shigeki Nishihara, Leo Tsuda and Toshihiko Ogura, The canonical Wnt pathway directly regulates

NRSF/REST expression in chick spinal cord. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **311**, 55-63 (2003)

7. Jun K. Takeuchi, Kazuko Koshiba-Takeuchi, Makoto Ohgi, Hidetaka Shiratori, Ichiro Sakaki, Keiko Ogura, Yukio Saijoh, Toshihiko Ogura, *Tbx5* specifies the left/right ventricles and ventricular septum position during cardiogenesis. *Development* **130**, 5953-5964 (2003)
8. Jun K. Takeuchi, Kazuko Koshiba-Takeuchi, Takayuki Suzuki, Mika Kamimura, Keiko Ogura and Toshihiko Ogura, *Tbx5* and *Tbx4* trigger limb initiation through activation of the WNT/FGF signaling cascade. *Development* **130**, 2729-2739 (2003)

3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

1) 特別講演, シンポジウム, ワークショップ

1. 日本スイス二国間セミナー 2003, 11, 23-26 (伊豆, 日本)
2. International Limb Meeting 2004, 7, 15-18 (Dundee, UK)
3. 国際解剖学会 2004, 8, 22-26 (京都, 日本)

4. 国内学会での発表

1) 特別講演, シンポジウム, ワークショップ

1. 文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「先端脳」A01 班主催第2回ワークショップ「神経発生生物学の先端的研究」2003年8月1日ワークショップ講演
2. 第76回日本生化学会大会 シンポジウム「心臓大血管の形態形成に関わる遺伝子研究の最前線」2003年10月16日
3. 第26回日本分子生物学会年会 シンポジウム「心臓大動脈を形づくる細胞の起原とその細胞分化」2003年12月10日

2) 一般演題

多数

臨床医工学寄附研究部門

担当教授 仁 田 新 一

1. 研究分野紹介

臨床医工学寄附研究部門は東北大学で第11番目、医学系では初となる企業による寄附講座として、平成15年4月に設置された。当研究部門では、僻地や災害現場などで実際に医師がその場にいないともブロードバンドなどのネットワークを経由することで簡易的な診断・治療を行うことができる「IT 外来構想」を掲げており、このような目的に使用するための携帯型の医療機器や非侵襲的な生体情報センサ、およびこれらを統合するセキュアな医療システムに関する研究をおこなっている。また、実際に病気が発症する前に早期発見・早期治療を行う予防医学の重要性が叫ばれていることから、血圧や脈波情報などを利用して動脈硬化性疾患を早期に診断する技術の研究を関連医療機器メーカーなどと密接に協力しながら推進している。

現在の主な研究テーマとしては、以下のようなものが挙げられる。

1) 動脈硬化性疾患の診断技術に関する研究

従来から、血管を脈が伝わる速度である脈波伝播速度（脈波速度）は血管自体の硬さを反映した指標であると考えられていたが、計測精度の問題や計測方法が煩雑である点などから、一般の臨床現場での使用は困難であるとされてきた。しかし近年、簡便な測定方法の確立や測定精度の向上などにより、脈波速度の計測は動脈硬化性疾患の早期診断のための現実的な手段となりつつある。脈波速度に影響を与えるパラメータとしては血圧変動や自律神経機能の影響などが報告されているが、これらには未だ不明な点が多く含まれているため、当研究部門ではより精度の高い測定アルゴリズムの開発や、脈波に含まれる様々な情報と疾患との関連などに重点を置き研究をすすめている。

2) デジタル化された医療情報のセキュアな通信および遠隔医療への応用に関する研究

電子カルテなどに象徴されるように、医療の現場では今後様々な医療機器からの情報がデジタル化されて蓄積され、統合的に扱われるようになって考えられる。また、ネットワーク環境の整備により、医療機関だけではなく一般の人々が医療情報の送受信をおこなう機会が今後ますます増えることが予想される。このような観点から、心電図情報をはじめとした様々な医療情報を安全に効率よく管理あるいは送受信することを目標として、遠隔医療への適用も視野にいたした医療情報システムの研究開発をおこなっている。

3) 非侵襲的な生体情報センサによる呼吸・心拍情報の取得および自律神経機能解析

光電脈波や空気動圧センサに代表される非侵襲的な生体情報センサは、被験者に与えるストレスが少なく、また長時間の連続記録が容易である点で優れており、在宅医療における高齢者のモニタリングや、様々な負荷状況での自律神経機能の解析への応用が期待されている。これらの非侵襲的センサの医療用ベッドへの適用や、自動車運転中の生体情報の取得・解析などに関する研究が現在進行中である。

2. 研究報告

1) 英文論文

1. Can personality traits predict pathological responses to audiovisual stimulation?: Tomoyuki Yambe, Maokoto Yoshizawa, Shin Fukudo, Hiroshi Fukuda, Ryuta Kawashima, Kazuhiko Shizuka, Shunsuke Nanka, Akira Tanaka, Ken-ichi Abe, Tomonori Syouji, Michio Hongo, Kouichi Tabayashi, Shin-ichi Nitta. *Biomedicine & pharmacotherapy* **57**, 83-86, 2003
2. Autonomic Nervous System and Oxygen Metabolism of the Brain during Bathing: Tomoyuki Yambe, Naoki Owada, Yasuyuki Shiraishi, Maokoto Yoshizawa, Akira Tanaka, Ken-ichi Abe, Mune-ichi Shibata, Tasuku Yamagushi, Xudong Duan, Shu Wie, Hiroshi Sasada, Shin-ichi Nitta. *Therapeutic Research* Vol. **24** No. 11, 2003
3. Recent Progress in Artificial Organ Research at Tohoku University: Tomoyuki Yambe, Maokoto Yoshizawa, Akira Tanaka, Ken-ichi Abe, Satoyuki Kawano, Hidetoshi Matsuki, Shigenao Maruyama, Shintaro Amae, Naoshi Wada, Takamichi Kamiyama, Toshiyuki Takagi, Run Luo, Junko Hayashi, Yuri A. Kovalev, Dan X.D. Sha, Shunsuke Nanka, Yoshifumi Saijo, Yoshiaki Mibiki, Mune-ichi Shibata, Shin-ichi Nitta. *Artificial Organs* **27**(1), 2-7, 2003
4. Artificial myocardium with an artificial baroreflex system using nano technology: Tomoyuki Yambe, Yasuyuki Shiraishi, Makoto Yoshizawa, Akira Tanaka, Ken-ichi Abe, Fumihiro Sato, Hidehiko Matsuki, Masayoshi Esashi, Yoichi Haga, Shigenao maruyama, Toshiyuki Takagi, Yun Luo, Eiji Okamoto, Yutaka Kubo, Motohisa Osaka, Shunsuke Nanka, Yoshifumi Saijo, Yoshiaki Mibiki, Tasuku Yamaguchi, Mune-ichi Shibata, Shin-ichi Nitta. *Biomedicine & pharmacotherapy* **57**, 122-125, 2003
5. Outflow control for avoiding atrial suction in a continuous flow total artificial heart: Paul S. Olegario, Makoto Yoshizawa, Akira Tanaka, Ken-ichi Abe, Hiroshi Takeda, Tomoyuki Yambe, Shin-ichi Nitta. *Artificial Organs*, **27**(1), 92-98, 2003
6. In vivo test of pressure head and flow rate estimation in a continuous-flow artificial heart: A. Tanaka, M. Yoshizawa, K. Abe, H. Takeda, T. Yambe, S. Nitta. *Artificial Organs*, **27**(1), 99-103, 2003
7. Artificial baroreflex system makes deterministic chaos: Tomoyuki Yambe, Makoto Yoshizawa, Shin-ichi Nitta. *Jap. J. Appl. Physiology*, **33**, 169-174, 2003

8. Chaos attractors of ventricular elastance to evaluate cardiac performance: Tomoyuki Yambe, Makoto Yoshizawa, Ryuzo Taira, Akira Tanaka, Kouichi Tabayashi, Hiroshi Sasada, Shin-ichi Nitta. *Artif Organs*, **27**(1), 104-107, 2003
9. Pocket-size echo connectable to a personal computer: Saijo Y, Kobayashi K, Arai H, Nemoto Y, Nitta S. *Ultrasound Med Biol*, Vol. **29**, No. 5S, S54, 2003
10. Intravascular tissue velocity imaging of coronary artery: Saijo Y, Tanaka A, Owada N, Akino Y, Nitta S. *Ultrasound Med Biol*, Vol. **29**, No. 5S, S173, 2003
11. Influence of tissue preparation on the acoustic properties of tissue sections at high frequencies: Sasaki H, Saijo Y, Tanaka M, Nitta S. *Ultrasound Med Biol*, Vol. **29**, No. 9, 1367-72, 2003
12. Acoustic properties of aortic aneurysm obtained with scanning acoustic microscopy. Saijo Y, Miyakawa T, Sasaki H, Tanaka M, Nitta S. *Ultrasonics*, Vol. **42**, No. 1-9, 695-698, 2004
13. Development of an ultra-portable echo device connected to USB port. Saijo Y, Nitta S, Kobayashi K, Arai H, Nemoto Y. *Ultrasonics*, Vol. **42**, No. 1-9, 699-703, 2004
14. Tissue velocity imaging of coronary artery by rotating-type intravascular ultrasound. Saijo Y, Tanaka A, Owada N, Akino Y, Nitta S. *Ultrasonics*, Vol. **42**, No. 1-9, 753-757, 2004
15. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index. T.Yambe, M.Yoshizawa, Y. Saijo, T. Yamaguchi, M. Shibata, S. Konno, S. Nitta, T. Kuwayama. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **58**, 2004

2) 和文論文

1. ナノテク集積人工心筋開発プロジェクト: 山家智之, 白石泰之, 井口篤志, 田林暁一, 芳賀洋一, 江刺正喜, 吉澤 誠, 田中 明, 松木英敏, 佐藤文博, 川野恭之, 羅 雲, 高木敏行, 早瀬敏幸, 圓山重直, 王 慶田, 段 旭東, 仁田新一, 岡本英治, 久保 豊, 大坂元久, 梅津光生, 循環制御 第**24**巻 第2号, 2003
2. 日本人とロシア人の健常者における脈派伝播速度比較: 山家智之, 藺部太郎, 白石泰之, 段 旭東, 仁田新一, ユーリ・A・コバレフ, ビクター・A・ミラーゲン, エレクトロニクスの臨床 No. **24**, 2003
3. 生理的パラメータの相互相関を用いた映像の生体影響評価法: 吉澤 誠, 田中 明, 杉田典大, 阿部健一, 山家智之, 仁田新一, *BME*, Vol. **18**, No. 1, 2003
4. FFT 超音波顕微鏡による心移植モデルの音響特性計測. 西條芳文, 佐々木英彦, 宮川利史, 穂積直裕, 小林和人, 大槻茂雄, 田中直彦, 田中元直, 仁田新一. *超音波医学* Vol. **30**; S175, 2003
5. PC 接続可能な超小型超音波診断装置の開発. 西條芳文, 小林和人, 新井 均, 根本由記子, 仁田新一. *超音波医学* Vol. **30**; S243, 2003
6. Tissue Velocity Imaging によるプラーク性状の定量化に関する検討. 大和田直樹, 西條芳文, 田中 明, 秋野能久, 仁田新一. *超音波医学* Vol. **30**; S265, 2003
7. 超音波顕微鏡による腹部大動脈の組織性状診断. 宮川利史, 西條芳文, 佐々木英彦, 田中元直, 仁田新一. *超音波医学* Vol. **30**; S266, 2003

8. 移植医療の現状と代替技術の開発. 田中紀章, 北村惣一郎, 仁田新一, 赤池敏宏. 日本再生医療学会雑誌 **2**(4), 2003
9. 私のかかわった人工心臓開発と臨床応用の歴史的考察. 仁田新一. 人工臓器 **33**(1), 2004
10. 吉澤 誠, 杉田典大, 田中 明, 増田達哉, 阿部健一, 山家智之, 仁田新一: Mayer 波帯域における脈波伝播時間-心拍数間の相互相関を用いた情動反応の定量化, 循環制御 **25**(1), 2004
11. PDE 阻害薬が複雑系としての心機能に与える影響: 山家智之, 吉澤 誠, 田中 明, 阿部健一, 平竜三, 田林暁一, 竹田宏, 仁田新一, 日本臨床生理学会雑誌 第 **32** 巻 第 5 号, 235-239, 2004
12. ユビキタス映像に対する自律神経反応と心理スケーリング: 山家智之, 南家俊介, 洪 蘭, 仁田新一, BME Vol. **18** No. 1, 14-20, 2004
13. IT で可能となる新たな臨床検査の展開, 金野敏, 桑山貴志, 山家智之, 江刺正喜, 仁田新一, 医療と検査機器・試薬 **27** 巻 2 号, 59-65, 2004

3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

1. Shin-ichi Nitta: Current Status of Artificial Heart Research and Development in Japan, The 3rd Five-continent International Symposium on Cardiovascular Diseases (Beijing, China), April, 2004

4. 国内学会での発表

1) 特別講演

1. 仁田新一: 技術開発の視点から見た国民が健康であるための課題と対策, 第 42 回日本エム・イー学会大会, 札幌, 2003. 6
2. 仁田新一: 重症心不全の機械的補助, 第 136 回日本循環器学会東北地方会, 盛岡, 2003. 6
3. 仁田新一: 日本の人工心臓開発の歴史, 第 41 回日本人工臓器学会, 仙台, 2003. 10
4. 仁田新一, 金野敏, 桑山貴志: 人工心臓と IT 医療, 第 13 回日本 AEM 学会 MAGDA コンファレンス, 仙台, 2004. 3

2) シンポジウム, ワークショップ, パネルディスカッションなど

1. 仁田新一: IT 外来構想, 第 3 回井深大メモリアル BME シンポジウム, 秋田, 2003. 4
2. 桑山貴志, 金野 敏, 仁田新一: 空気動圧センサの特性比較, 第 4 回井深大メモリアル BME シンポジウム, くりこま高原, 2004. 4

3) 一般演題

1. 金野敏, 坂元尚哉, 西條芳文, 佐藤正明, 仁田新一: 微弱超音波照射による血管内皮細胞における NO の産生, 日本超音波医学会第 76 回学術集会, 札幌, 2003. 5

2. 金野 敏, 桑山貴志, 仁田新一: 空気動圧センサで得られる心拍信号と心周期との関連について, 第 18 回日本エム・イー学会秋季大会, 松山, 2004. 11
3. 郭 怡, 滝安智子, 荒井 温, 金野 敏, 桑山貴志, 仁田新一: エアマット方式バイタルセンサーによる睡眠状態把握の可能性, 第 18 回日本エム・イー学会秋季大会, 松山, 2004. 11

5. 学会主催など

1. 第 1 回脈波情報研究会 (仙台市) 世話人 2003. 7
2. 第 41 回日本人工臓器学会 (仙台市) 大会長: 仁田新一 2003. 10
3. 第 1 回臨床医工学懇話会 (仙台市) 世話人 2003. 12
4. 第 2 回脈波情報研究会 (仙台市) 世話人 2004. 7
5. 第 1 回 IT 外来シンポジウム (栃木県那須塩原) 世話人 2004. 9

医用細胞資源センター

担当教授 松 居 靖 久

1. 研究分野紹介

医用細胞資源センターは当初、癌細胞保存施設として昭和 59 年、抗酸菌病研究所の中に設立された。その後、平成 7 年に医用細胞資源センターに発展的に改組された。平成 16 年 3 月に工藤俊雄教授が退官した後、同年 8 月に松居が赴任し現在に至る。当センターでは、腹水癌細胞株および、ヒト癌細胞、白血病細胞をふくむ培養細胞株、薬剤耐性細胞株、ハイブリドーマなどを対象とした細胞バンク事業を行っており、本ホームページ上に本施設が保存する細胞株のカタログを公開し、希望者へ供給を行っている。また生殖系列細胞の特性を分子レベルで理解することを目指した研究を行っている。生殖細胞は配偶子に分化し、受精をすることにより次世代個体をつくり出すことができる細胞で、体細胞とは異なった性質を持っている。このような生殖細胞が個体発生過程で、どのような環境因子あるいは細胞内在性の因子により体細胞と分岐し生殖細胞としての分化運命を決定され、さらにその後の分化がどのように制御されているかを分子レベルで明らかにすることをめざしている。

現在の主な研究

1) 始原生殖細胞の分化決定機構に関する研究

マウスにおいて始原生殖細胞は胚発生のごく初期段階で、多能性幹細胞集団であるエピブラスト（原始外胚葉）から分化する。これまでにその分化過程を再現できる初代培養系を開発し、それを利用して始原生殖細胞の前駆細胞が、エピブラスト基部に接している胚体外外胚葉から分泌される BMP4 の作用によりが誘導されることを示した。またその前駆細胞がクラスターを形成し、細胞接着分子 E カドヘリンを介して相互作用することが始原生殖細胞への分化決定に必要であることを明らかにした。

また、生殖系列細胞で特異的に発現する転写因子 Oct3/4 が始原生殖細胞の分化決定において、必須の役割を果たしていることを明らかにした。Oct3/4 遺伝子の転写がキメラ胚の中で恒常的に抑制される ES 細胞と、その転写が正常に起こる ES 細胞を利用して、Oct3/4 タンパク質の発現低下を起こした細胞が始原生殖細胞の前駆細胞として振る舞い、また前駆細胞が始原生殖細胞に分化決定を受けるときには、Oct3/4 タンパク質の発現上昇が必要であることを見いだした。これにより Oct3/4 タンパク質の発現が二相性に変化することが、前駆細胞から始原生殖細胞が分化するために必要であることがわかった。

2) 減数分裂を制御する分子の同定

減数分裂は体細胞では起こらない生殖細胞を特徴づける現象で、その制御は生殖細胞の本質と深く関わっていると思われる。これまでに減数分裂期の生殖細胞で特異的に発現する新規遺伝子 *Meisetz* を同定した。この遺伝子は zinc フィンガーとヒストンメチルトランスフェラーゼ活性部位のモチーフ (SET ドメイン) をもつ蛋白質をコードし、実際に *in vitro* でヒストン H3 リジン 4 (H3K4) を特異的にトリメチル化する活性を持つことが明らかになった。H3K4 のトリメチル化は、クロマチン構造の変化を介して遺伝子の転写活性化を引き起こすことが知られているが、実際に *Meisetz* は培養細胞において、メチル化活性依存的な転写活性化能を持つことがわかった。また遺伝子ノックアウトマウスを作り解析した結果、雌雄ともに減数分裂の初期に起こる相同染色体の対合・組み換えの異常により、減数分裂がパキテン期で停止することを見出した。さらに、ノックアウトマウス精巣では正常マウスに比べて、減数分裂期の生殖細胞で特異的に発現するいくつかの遺伝子の発現が低下していることがわかった。これらの結果から、この遺伝子はヒストンのメチル化を介して、減数分裂の初期に必要ないくつかの遺伝子の発現を制御していると考えられる。

2. 研究報告

1) 総説

英文

1. Matsui, Y., and Okamura, D. Mechanisms of germ cell specification in mouse embryos. *BioEssays* **27**, 136-143 (2005).

和文

1. 松居靖久. 生殖細胞の形成機構. 分子細胞治療 **2**, 47-51 (2003).
2. 松居靖久. 生殖細胞と体細胞の違いと接点. *Molecular Medicine* **40**, 128-134 (2003).
3. 松居靖久. 生殖系列細胞の分化能と多能性. 実験医学 **21**, 1079-1084 (2003).
4. 関 由行, 松居靖久. 生殖系列におけるエピジェネティクスのプログラム. 実験医学 **21**, 1520-1526 (2003).
5. 松居靖久. 生殖細胞形成機構の本質. 細胞工学 **22**, 1058-1060 (2003).
6. 岡村大治, 松居靖久. 組織・細胞間相互作用によるマウス生殖細胞の分化決定. 細胞工学 **22**, 1086-1089 (2003).
7. 相賀裕美子, 松居靖久. 生殖細胞形成. わかる実験医学シリーズ, 発生生物学がわかる. 24-29 (2003).
8. 松居靖久. 始原生殖細胞の形成と分化. 産婦人科の世界 **56**, 969-975 (2004).
9. 林 克彦, 松居靖久. マウス生殖細胞系列のエピジェネティクスと減数分裂異常. 実験医学 **23**, 712-718 (2005).

10. 松居靖久. 生殖細胞の分化決定と再プログラム化の分子機構. 加齢医学研究所雑誌 **56**, 47-55 (2005).

2) 原著論文

英文

1. Sato, S., Yoshimizu, T., Sato, E., and Matsui, Y. Erasure of methylation imprinting of *Igf2r* during mouse primordial germ-cell development. *Mol. Reprod. Dev.* **65**, 41-50 (2003).
2. Ara, T., Nakamura, Y., Egawa, T., Sugiyama, T., Abe, K., Kishimoto, T., Matsui, Y., and Nagasawa, T. Impaired colonization of the gonads by primordial germ cells in mice lacking a chemokine, stromal cell-derived factor (SDF-1). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **100**: 5319-5323 (2003).
3. Okamura, D., Kimura, T., Nakano, T., Matsui, Y. Cadherin-mediated cell interaction regulate germ cell determination in mice. *Development* **130**, 6423-6430 (2003).
4. Yano T., Lopez de Quinto, S., Matsui, Y., Shevchenko, A., Shevchenko, A., Ephrussi, A. Hrp48 regulates and couples oskar mRNA localization and translational control during *Drosophila* oogenesis. *Dev. Cell* **6**, 637-648 (2004).
5. Tanaka, S.S., Nagamatsu, G., Tokitake, Y., Kasa, M., Tam, P.P.L, Matsui, Y. Regulation of expression of mouse interferon-induced transmembrane protein like gene-1, Ifitm3 (mil-1/fragilis), in germ cells. *Dev. Dyn.* **230**, 651-659 (2004).
6. Okamura, D., Hayashi, K., and Matsui, Y. Mouse epiblast changes responsiveness to BMP4 signal required for PGC formation by the functions of extraembryonic ectoderm. *Mol. Reprod. Dev.* **70**, 20-29 (2005).
7. Miki, H., Inoue, K., Kohda, T., Honda, A., Ogonuki, N., Yuzuriha, M., Mise, N., Matsui, Y., Baba, T., Abe, K., Ishino, F., and Ogura, A. Birth of mice produced by germ cell nuclear transfer. *Genesis* **41**, 81-86 (2005).
8. Seki, Y., Hayashi, K., Itoh, K., Mizugaki, M., Saitou, M., and Matsui, Y. Extensive and orderly reprogramming of genome-wide chromatin modification associated with specification and early development of germ cells in mice. *Dev. Biol.*, **278**, 440-458 (2005).

3. 国際学会, 海外での講演およびセミナー

1) 特別講演, シンポジウム, ワークショップ

1. Y. Matsui. Germ cell specification in mouse embryos. 14 th Lake Shirakaba Conference, International Symposium on Epigenetics and Regenerative Medicine, Vedbeck, Denmark, June 22-23, 2004.
2. Y. Matsui. Germ cell specification in mouse embryos. University of Nice, Nice, France, June 25, 2004.

2) 一般演題

1. D. Okamura, T. Kimura, T. Nakano and Y. Matsui. Cadherin-mediated cell interaction regulates germ cell determination in mice. The 2nd CREST Symposium on 'Development, Differentiation and Regeneration.', Tokyo, Japan, May 30-31, 2003.
2. D. Okamura, T. Kimura, T. Nakano and Y. Matsui. Cadherin-mediated cell interaction regulates germ cell determination in mice. Keystone symposia 'Stem Cells', Keystone, USA, January 23-29, 2004.
3. K. Hayashi and Y. Matsui. A critical role of meiset encoding meiosis-specific histone methyltransferase in mouse gametogenesis. Cold Spring Harbor Meeting, 'Germ Cells', Cold Spring Harbor, USA, October 13-17, 2004.

4. 国内学会での発表

1) 特別講演, シンポジウム, ワークショップ

1. 関 由行, 松居靖久「生殖細胞の発生運命の制御機構」特定領域研究「生殖細胞系列の制御機構と発生工学」による公開シンポジウム「生殖細胞の発生プロセス・再プログラム化とエピジェネティクス」, 京都, 2003年2月6日
2. 岡村大治, 木村 透, 仲野 徹, 松居靖久「E-cadherin を介した細胞間相互作用によるマウス生殖細胞の決定機構」日本分子生物学会第3回春季シンポジウム, 鳥取, 2003年5月12日
3. 松居靖久「生殖細胞発生の基礎研究と応用の接点」第36回日本発生生物学会大会シンポジウム, 札幌, 2003年6月13日
4. 関 由行, 松居靖久「始原生殖細胞の発生, 分化におけるクロマチン構造の解析」大阪大学蛋白質研究所セミナー「DNA メチルトランスフェラーゼと生物学」, 大阪, 2003年7月4日
5. Yasuhisa Matsui, Shun Sato, Yoshiyuki Seki. Nuclear Reprogramming during germ cell development. 第76回日本生化学会大会シンポジウム「DNA メチル化と胚発生」, 横浜, 2003年10月17日
6. 関 由行, 松居靖久「マウス始原生殖細胞の発生, 分化過程におけるクロマチン修飾の解析」第26回日本分子生物学会年会シンポジウム「修飾制御を介した転写調節: ON and OFF のパラダイムシフト」, 神戸, 2003年12月12日
7. 松居靖久「マウス生殖細胞の形成機構」文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「生殖細胞の発生プロセス・再プログラム化とエピジェネティクス」による公開シンポジウム, 京都, 2004年2月13日
8. 松居靖久「生殖細胞発生の分子機構」動物への遺伝子導入とその応用の開発研究会第45回定例会, 東京, 2004年4月6日
9. 岡村大治, 時武裕子, 丹羽仁史, 松居靖久「マウス生殖細胞の形成機構」文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「生殖細胞の発生プロセス・再プログラム化とエピジェネティクス」による

公開シンポジウム，大阪，2004 年 11 月 17 日

10. 林 克彦，松居靖久「減数分裂時に特異的に発現するヒストンメチル化酵素 *meisetz* の機能解析」，第 27 回日本分子生物学会年会シンポジウム「減数分裂における染色体動態」，神戸，2004 年 12 月 8 日
11. 岡村大治，時武裕子，丹羽仁史，松居靖久「始原生殖細胞の分化可塑性を制御する核内基盤の解析」文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「幹細胞の可塑性を未分化性維持機構」平成 16 年度代回公開班会議，東京，2005 年 2 月 25 日

2) 一般演題

1. 岡村大治，木村 透，仲野 徹，松居靖久「E-cadherin を介した細胞間相互作用によるマウス生殖細胞の決定機構」第 36 回日本発生生物学会大会，札幌，2003 年 6 月 12 日
2. 林 克彦，松居靖久「減数分裂特異的ヒストンメチルトランス化酵素 *meisetz* の機能解析」第 3 回 CREST シンポジウム 生物の発生・分化・再生，東京，2004 年 11 月 11 日

ゲノムリサーチセンター

担当教授 山 本 徳 男

1. 研究分野紹介

当センターは 21 世紀のポストゲノム研究に対応するために平成 16 年 4 月に旧遺伝子実験施設より改組され、ゲノムインフォマティクスやプロテオミクス、システム生物学などの新しいゲノム機能学的方法論を用い、人の加齢疾患の発症メカニズムや再生医療、テーラーメイド医療などあたらしい診断・治療の発展のために設置された。当センターでは動脈硬化症や糖尿病、高脂血しょう、アルツハイマー病などの加齢疾患の発症メカニズムやその応用治療のための基礎研究を疾患モデルマウスとプロテオミクスを用いて展開している。

現在の主な研究

高脂血症や 2 型糖尿病は多くの中高年に見られる代表的な加齢病である。私たちは食事由来の高コレステロール血しょうの原因を明らかにする目的で、複数の LDL レセプターファミリータンパク (LRP) を解析してきた。そのうちの 1 つである LRP5 が食事由来のコレステロール輸送体であるカイロミクロン・レムナントの血中クリアランスと肝臓への取り込みを担うことを欠損マウスにより示した。興味あることに LRP5 欠損マウスは食事性の高脂血症と共に、著しい耐糖能異常を示した。LRP5 欠損マウスの耐糖能異常は、膵 β 細胞のグルコース依存性のインスリン分泌障害であることが示された。LRP5 はアポリタンパクであるアポ E を結合すると共に、Wnt の共役レセプターとして機能していることが示されている。LRP5 のリガンドの 1 つであるアポ E を欠損するノックアウトマウスでは、耐糖能異常はみられないことより、LRP5 ノックアウトマウスの耐糖能異常は Wnt シグナリング異常と予測され、膵ラ島を用いて Wnt の影響を解析した。その結果、正常マウスのラ島では Wnt によりグルコース依存性のインスリン分泌が亢進するのに対し、LRP5 ノックアウトマウスでは見られず、Wnt が LRP5 を介してグルコース依存性のインスリン分泌を制御していることが示された。

これらの結果より、LRP5 は食事由来のコレステロールの代謝とグルコース代謝を担い、その異常は代表的加齢病である食事性高コレステロール血症と 2 型糖尿病を発症させることが示された。現在、ノックアウトマウスから得られた結果を基に、個体レベルで Wnt の糖代謝やコレステロール代謝への影響を解析している。

2. 研究報告

1) 総説

英文

1. Mashek, D.G., Bornfeldt, K.E., Coleman, R.A., Berger, J., Bernlohr, D.A., Black, P., DiRusso, C.C., Farber, S.A., Guo, W., Hashimoto, N., Khodiyar, V., Kuypers, F.A., Maltais, L.J., Nebert, D.W., Renieri, A., Schaffer, J.E., Stahl, A., Watkins, P.A., Vasiliou, V., and Yamamoto, T.T. (2004) *J Lipid Res* **45**, 1958-1961
2. Takahashi, S., Sakai, J., Fujino, T., Miyamori, I., and Yamamoto, T.T. (2003) *Mol Cell Biochem* **248**, 121-127

2) 原著論文

英文

1. Fujino, T., Asaba, H., Kang, M.J., Ikeda, Y., Sone, H., Takada, S., Kim, D.H., Ioka, R.X., Ono, M., Tomoyori, H., Okubo, M., Murase, T., Kamataki, A., Yamamoto, J., Magoori, K., Takahashi, S., Miyamoto, Y., Oishi, H., Nose, M., Okazaki, M., Usui, S., Imaizumi, K., Yanagisawa, M., Sakai, J., and Yamamoto, T. T. (2003) *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**, 229-234
2. Ioka, R.X., Kang, M.J., Kamiyama, S., Kim, D.H., Magoori, K., Kamataki, A., Ito, Y., Takei, Y. A., Sasaki, M., Suzuki, T., Sasano, H., Takahashi, S., Sakai, J., Fujino, T., and Yamamoto, T.T. (2003) *J Biol Chem* **278**, 7344-7349
3. Magoori, K., Kang, M.J., Ito, M.R., Kakuuchi, H., Ioka, R.X., Kamataki, A., Kim, D.H., Asaba, H., Iwasaki, S., Takei, Y.A., Sasaki, M., Usui, S., Okazaki, M., Takahashi, S., Ono, M., Nose, M., Sakai, J., Fujino, T., and Yamamoto, T.T. (2003) *J Biol Chem* **278**, 11331-11336
4. Iwasaki, T., Takahashi, S., Ishihara, M., Takahashi, M., Ikeda, U., Shimada, K., Fujino, T., Yamamoto, T.T., Hattori, H., and Emi, M. (2004) *J Hum Genet* **49**, 622-628
5. Takahashi, S., Sakai, J., Fujino, T., Hattori, H., Zenimaru, Y., Suzuki, J., Miyamori, I., and Yamamoto, T.T. (2004) *J Atheroscler Thromb* **11**, 200-208
6. Yamamoto, J., Ikeda, Y., Iguchi, H., Fujino, T., Tanaka, T., Asaba, H., Iwasaki, S., Ioka, R. X., Kaneko, I. W., Magoori, K., Takahashi, S., Mori, T., Sakaue, H., Kodama, T., Yanagisawa, M., Yamamoto, T.T., Ito, S., and Sakai, J. (2004) *J Biol Chem* **279**, 16954-16962

3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

1) 特別講演, シンポジウム, ワークショップ

Fujino T. Gordon Research Conference, Atherosclerosis June 15-20, 2003

Kimball Union Academy Meriden, NH

4. その他

受賞

1. 山本徳男 平成 14 年度小野医学研究財団 研究助成金

東北大学加齢医学研究所出版委員会

委員長 石岡千加史

委員 松居 靖久・小椋 利彦・西條 芳文

舟橋 淳一・吉岡 孝志

東北大学加齢医学研究所年次要覧

2003-2004

平成 17 年 6 月 15 日 印刷

平成 17 年 6 月 20 日 発行

発行者 帯 刀 益 夫

発行所 東北大学加齢医学研究所

〒980-8575 仙台市青葉区星陵町4番1号

印刷所 笹 氣 出 版 印 刷 株 式 会 社



環境に配慮して
植物性大豆油インキで印刷しています。